

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. G. A. Martini

ZUR KLINIK, EPIDEMIOLOGIE UND THERAPIE
DER SALMONELLOSEN

Eine retrospektive Studie aus dem Krankengut
der medizinischen Universitätsklinik Marburg
der Jahre 1961 - 1970

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

WOLFGANG KÜHNER

aus Alsfeld

Marburg 1974

Druck: Görlich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. G. A. Martini

ZUR KLINIK, EPIDEMIOLOGIE UND THERAPIE
DER SALMONELLOSEN

Eine retrospektive Studie aus dem Krankengut
der medizinischen Universitätsklinik Marburg
der Jahre 1961 - 1970

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

WOLFGANG KÜHNER

aus Alsfeld

Marburg 1974

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 11. Juni 1974

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. med. H. G. Knauff

Correferent: Prof. Dr. med. R. Bloch

Inhaltsübersicht:

- I. Einleitung
 - 1. Erstbeschreibung und klinische Differenzierung der Salmonellosen.
 - 2. Typhus abdominalis, Paratyphus und Gastroenteritis salmonellosa.
 - 3. Fragestellung.
- II. Material und Methodik
 - 1. Erfassung des Krankengutes
 - 2. Statistische Auswertung
- III. Ergebnisse und Diskussion
 - 1. Krankenhausaufenthalt, Vorbehandlung und Diagnosestellung
 - 2. Epidemiologie
 - 3. Klinik der Salmonellosen
 - a) Symptomatologie
 - b) Laborbefunde
 - c) Krankheitsverlauf
 - Salmonellenausscheider-, Komplikations- und Letalitätsraten
 - 4. Therapie
 - 5. Resistenzlage
 - 6. Schutzimpfung
 - 7. Dauerausscheider
- IV. Zusammenfassung
- V. Tabellarischer Anhang
- VI. Literaturverzeichnis
- VII. Lebenslauf



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552319_0078

I. Einleitung

Erstbeschreibung und klinische Differenzierung der Salmonellosen.

Die Entdeckung des Typhus beginnt im 17. Jahrhundert, als der Philosoph Thomas WILLIS (1622-1675) das Fleckfieber (fbris pestilens) von einer "Febris Pudrida Maligna" unterschied, die sich durch längere Krankheitsdauer, Mangel eines Exanthems und größere Neigung zu Komplikationen wie Darmgeschwüren, Entzündungen und Perforationen auszeichnete (PUSCHMANN 1903).

Eine Abgrenzung dieses Krankheitsbildes von den zahlreichen "Kriegs- und Hungerplagen" (Fleckfieber, Abdominaltyphus, Rückfallfieber, Dysenterie, Skorbut und Pest) gelang jedoch erst durch die pathologisch-anatomischen Befunde von PROST 1804 sowie PETIT und SERRES 1813, die die geschwürigen Darmwandveränderungen allein dem Typhus abdominalis zuordneten.

Dieser Auffassung widersprach jedoch VIRCHOW 1850 in seinem Sozialbericht an die Preußische Regierung. Er hielt den Typhus abdominalis für die komplizierte und den Typhus exanthematicus für die einfache Form der gleichen Grundkrankheit. Seitdem ging die Bezeichnung Typhus, die ursprünglich dem Fleckfieber zugeordnet war, für das als Typhus abdominalis heute bekannte Krankheitsbild in den deutschen Sprachgebrauch ein. (BINGOLD 1952, BLOEMFIELD 1958, FISCHER, W. 1943, HAESER 1882).

Salmonella typhi, der Erreger des Typhus abdominalis wurde 1880 von EBERTH entdeckt, von GAFFKY 1884 in Reinkultur gezüchtet und von PFEIFFER 1885 im menschlichen Stuhl nachgewiesen.

SCHOTTMUELLER fand im Jahre 1900 das Paratyphus B-Bakterium, KAEUSCHE erkannte das von LOEFFLER bei der Maus gefundene Bakterium typhi murium als menschenpathogen. Seither galt der Begriff Paratyphus für alle nicht durch Salmonella typhi hervorgerufenen Salmonellosen (FISCHER, W. 1943).

Die klinische Erstbeschreibung der Salmonellenerkrankungen mit gastroenteritischer Symptomatik geht auf den Veterinärmediziner KLEIN zurück, der 1875 *Salmonella suipestifer* beschrieb und wurde mit dem Nachweis von *Salmonella cholerae-suis* durch SALMON (1885) vervollständigt, dem zu Ehren die gesamte Bakteriengruppe ihren Gattungsnamen erhielt.

In Deutschland waren anfangs nur *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis* und *Salmonella typhi murium* bekannt. Zwischen 1920 und 1930 wurden weitere Salmonellenarten auf allen Kontinenten entdeckt.

Systematische Untersuchungen von BRUCE, WHITE und KAUFFMANN klärten die besonderen serologischen Eigenschaften der Salmonellen. 1934 erstellte daraufhin das *Salmonella*-Subkomitee der Internationalen Gesellschaft für Mikrobiologie ein diagnostisches Antigen-schema (KAUFFMANN - WHITE - Schema), das gegenwärtig mehr als 200 Salmonellenarten umfaßt (KAUFFMANN 1961).

Erst 1935 erarbeiteten BITTER und SCHITTENHELM auf Grund bakteriologisch-klinischer Differenzierungen einen Nomenklaturvorschlag der verschiedenen Krankheitsbilder der Salmonellen, wobei sie den Paratyphus u. Typhus-Bakterien ein typhöses, allen anderen Salmonellen dagegen ein gastroenteritisches Krankheitsbild zuordneten.

Aus dieser Zeit stammt die im deutschen Schrifttum gebräuchliche Dreiteilung der Salmonellosen in:

- 1.) Typhus abdominalis,
- 2.) Paratyphus,
- 3.) Gastroenteritis salmonellosa
(ACKERKNECHT 1963, FISCHER 1943,
HOERING 1968).

Zur Einführung in die dieser Arbeit zugrunde liegenden Fragestellung, wird im folgenden eine Übersicht über die wesentlichen klinischen, diagnostischen, therapeutischen und sozialmedizinischen Besonderheiten dieser 3 Typhusformen gegeben.

T a b e l l e

- 1877 KLEIN beschreibt die *Salmonella suipestifer*, den Erreger der "Ferkelpest".
- 1880 EBERT weist *Salmonella typhi* im Mesenteriallymphknoten nach.
- 1884 GAFFKY isoliert *Salmonella typhi* in Reinkultur aus dem Stuhl.
- 1885 SALMON und SMITH entdecken *Salmonella cholerae suis*, den Erreger der "Swine-plague".
- 1885 Nachweis von *Salmonella typhi* im menschlichen Stuhl durch A. PFEIFFER.
- 1886 Nachweis in der Haut-Roseole von NEUHAUS.
- 1887 TUMAS weist auf die Regelmäßigkeit eines Vorkommens der Leukopenie bei Typhus abdominalis hin.
- 1888 Nachweis in der Leichengallenblase von ANTON und FUETTERER.
- 1888 GAERTNER entdeckt *Salmonella enteritidis* in der Muskulatur einer Kuh.
- 1892 LOEFFLER findet *Salmonella typhi murium* bei der Maus.
- 1896 GRUBER und WIDAL beschreiben die nach ihnen benannte Agglutinationsreaktion.
- 1900 SCHOTTMUELLER grenzt den Paratyphus vom Typhus ab.
- 1901 CASTELLANI, COURMONT und SCHOTTMUELLER beschreiben eine Methode zur Anzüchtung von Salmonellen aus dem Blut.
- 1911 SCHOTTMUELLER rechnet den Typhus abdominalis zu den septischen Infektionskrankheiten.
- 1934 Veröffentlichung des KAUFMANN-WHITE-Schemas.
- 1935 BITTER und SCHITTENHELM grenzen Typhus und Paratyphus von den gastroenteritischen Krankheitsbildern ab.
- 1938 HOERING reiht den Typhus abdominalis in den Formenkreis der zyklischen Infektionskrankheiten ein.
- 1948 WOODWARD und SMARDEL führen das Chloramphenicol in die Therapie des Typhus abdominalis ein.

2. Typhus abdominalis, Paratyphus und Gastroenteritis salmonellosa

Salmonellen können bei Mensch und Tier Infektionsformen hervorrufen, die für sich allein, gleichzeitig oder nacheinander auftreten können; als zyklische und septische Allgemeininfektionen, gastroenteritische Krankheitsbilder oder aber als symptomloses Ausscheidertum. HOERING 1968 differenziert:

- a) typhöse Krankheitsbilder, hervorgerufen durch die Erreger *Salmonella typhi*, *paratyphi*, *cholerae-suis* und
- b) gastroenteritische Krankheitsbilder, verursacht durch alle anderen Salmonellen.

Danach sind typhöse Erkrankungen charakterisiert durch eine hohe Febris continua und starke Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes bis zum vollentwickelten Status typhosus, der sich durch starke Benommenheit, hohes Fieber, relativer Bradykardie, Splenomegalie und die typischen Blutbildveränderungen wie: Leukopenie, Aneosinophilie, Linksverschiebung sowie durch erbsenbreiähnliche Stühle auszeichnet. Die ein typhöses Krankheitsbild hervorrufenden Salmonellen verursachen nach einer längeren Inkubationszeit und einer mehrtägigen Continua eine zyklische hämatogene Generalisation der Erreger. Die Erkrankung führt meist nach mehrwöchigem Verlauf über eine geschwürige Organmanifestation an den Lymphfollikeln des Ileums zum Erwerb einer gewissen Immunität. Zu diesem Krankheitsbild gehören der Typhus abdominalis und die Paratyphen A, B und C.

Gastroenteritische Salmonellosen dagegen sind akute Magen-Darm-Infektionen mit kurzer Inkubationszeit, dem klinischen Bild eines fieberhaften Brechdurchfalles von nur einigen Tagen Dauer und ohne nachfolgenden Immunitätserwerb. Für dieses Krankheitsbild kommen alle Salmonellentypen außer *Salmonella typhi* und zum Teil *Paratyphi A, B, C* in Betracht.

Aus einer Reihe zusammenfassender Darstellungen (BINGOLD 1952, BADER 1958, BOECKER 1950, DENNING 1964, GRUMBACH 1958, GRUNKE 1969, GROSS 1970, HEILMEYER 1955, HOERING 1968)

zur Klinik, Epidemiologie und Therapie der Salmonellosen lassen sich in Beziehung zu den Erregertypen drei typische Krankheitsabläufe voneinander abgrenzen.

a) Typhus abdominalis.

Große Typhusepidemien wie sie in Europa im vorigen Jahrhundert und nach beiden Weltkriegen abgelaufen sind, werden gegenwärtig in Deutschland dank der kontrollierten hygienischen Verhältnisse nicht mehr beobachtet. Am deutlichsten kommen die 'Verhältnisse in der Abnahme der Morbiditätsziffern von 51, 8 (1946), 43, 8 (1947) über 11,5 (1950) auf 0,9 (1969) in der BRD zum Ausdruck. (Veröffentlichungen des statistischen hessischen Landesamtes). Als Hauptinfektionsquellen gelten Salmonellen-Dauerausscheider sowie kontaminiertes Trinkwasser, Nahrungsmittel und Laborinfektionen. Typhus abdominalis tritt daher nur noch endemisch auf.

Am häufigsten werden jüngere Erwachsene unter 30 Jahren befallen. Die Letalitätquoten betrugen vor dem Einsatz des Chloramphenicols in die Therapie 10-15%. Heute ist die Letalität auf nahezu 1% abgesunken. Typhusmorbiditätssteigerungen werden in jahreszeitlicher Abhängigkeit im Spätsommer und Frühherbst beobachtet. Die Morbidität ist bei beiden Geschlechtern die gleiche.

Nach einer symptomlosen Inkubationszeit von 12-14 Tagen (Schwankungsbreite: 1-3 Wochen) beginnt die Krankheit mit uncharakteristischen Prodromalerscheinungen wie Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Schlafstörungen, Frösteln, Gliederschmerzen und Fieber (stadium incrementi).

Mit steigenden Temperaturen treten im Stadium acme (2.-3. Krankheitswoche) als zentralnervöse Symptome Apathie, Benommenheit und Meningismus hinzu. Während dieser Zeit (status febrilis typhosus 6.-14. Tag) zeigt sich das Vollbild des Typhus: Hohe Fieberkontinua um 40 Grad Celsius, zentralnervöse Erscheinungen, die grau-weiß belegte, an Rändern und Spitze freie sogenannte "Typhuszunge", eine relative Bradycardie, eine vergrößerte Milz, bronchitische Symptome, Stomatitiden, Gingivitiden und

gegen Ende der Fieberkontinua ein Roseolaexanthem.

Darmfunktion und Stuhlbeschaffenheit können während der gesamten Krankheitsdauer unauffällig sein. Im allgemeinen lösen jedoch 4-5 dünnflüssige oder breiige Stühle pro Tag eine zu Beginn der Krankheit bestehende Obstipation ab.

Der Bauch ist meteoristisch aufgetrieben. Es findet sich eine absolute Leukopenie mit relativer Lymphozytose, Linksverschiebung und Aneosinophilie. Das rote Blutbild weist in der Regel keine Veränderungen auf. Im Urin sind Zylinderepithelien, eine Proteinurie, eine vermehrte Urobilinogenausscheidung und in 70% der Fälle eine positive Diazoprobe nachweisbar.

Reversible EKG-Veränderungen, Leberfunktionsstörungen mit Transaminasenanstiegen und Begleitpankreatitiden sind beschrieben worden. Die BSG soll in der ersten Krankheitswoche normal oder leicht erhöht sein und kann später Werte bis zu 80 mm nach WESTERGREEN in der ersten Stunde erreichen.

Mit Beendigung der Continua tritt mit morgendlichen Fieberremissionen und dem Erscheinen der eosinophilen Leukozyten im Blut eine Änderung der Symptomatik ein (Stadium amphiblicum).

Diese Rekonvaleszenzperiode (6-8 Tage) ist gekennzeichnet durch ein Aufklaren des Bewußtseins, Normalisierung des Blutbildes, Verschwinden des Roseolaexanthems und dem Auftreten von Komplikationen evtl. erneuten Fieberschüben oder gar vollen Rezidiven. Die häufigste Komplikation ist die Darmblutung evtl. mit Perforation und Peritonitis. Sie ist jedoch seit Einführung der Chloramphenicol-Therapie genau so selten wie die wichtigsten nachfolgend aufgeführten Komplikationsmöglichkeiten:

Cholangitis, Cholecystitis, Myocarditiden,
Bronchopneumonien, Encephalitiden, Venenthrombosen und Osteomyelitis.

Von diesem Krankheitsbild des Typhus abdominalis sind seit Einführung der Antibiotika, insbesondere des Chloramphenicols zahlreiche abweichende Verläufe beobachtet worden. So sind leichte Verlaufsformen wie die des Typhus abortivus mit typischem Krankheitsbeginn, jedoch abgekürztem und nahezu symptomfreiem Verlauf oder die des Typhus abulatorius, der subjektiv und objektiv keine

Krankheitserscheinungen verursacht, in den letzten Jahren häufiger beobachtet worden. Meningotyphus, Pneumotyphus und Neophrottyphus, die mehrere Monate dauern können, sind demgegenüber nur noch selten zu beobachten.

Die Diagnose wird gesichert durch positiven Bakterien-Nachweis im Blut in der ersten Woche bzw. positiven Nachweis im Stuhl oder Urinbefund in der zweiten bis dritten Woche, gleichzeitig durch einen hohen Antikörpertiter (Gruber-Widal'sche Reaktion) von mindestens 1 : 400, der im Verlauf noch ansteigt.

Die Therapie besteht in der Verabreichung von Antibiotika und schlackenarmer Kost, einer ständigen Kreislaufüberwachung sowie einem Ausgleich des Wasser- und Elektrolythaushaltes. Auch heute noch ist Chloramphenicol das Mittel der Wahl. Trotz aller Versuche mit den bakteriziden Antibiotika, Ampicillin, Penicillin in hohen Dosen und dem in jüngerer Zeit angewandten Kombinationspräparat Trimethoprim und Sulphametazol, das dem Chloramphenicol in der Behandlung der akuten Salmonellosen überlegen sein soll (AKINKUGBE 1968), konnte keines dieser Medikamente Chloramphenicol in der Therapie der akuten Salmonellosen verdrängen. Bei schweren toxischen Verlaufsformen wird eine zusätzliche Applikation von Glukokortikoiden vorgeschlagen.

Paratyphus.

Soweit die Salmonellen der Paratyphusgruppe eine zykliche Allgemeininfektion hervorrufen, ähnelt das klinische Bild dem des Typhus abdominalis. Es entspricht einem leichten bis mittelschweren Abdominaltyphus.

Darüber hinaus können diese Typhusbakterien auch infektiöse Enteritiden hervorrufen. (GERMER 1963, HUMBERT 1960, SAPHRA 1957). SAPHRA beobachtete bei 349 Paratyphus B-Infektionen in 37% ein enteritisches und in 41,3% ein typhöses Krankheitsbild. Die Salmonella cholerae suis nimmt eine Sonderstellung ein. Die Erkrankungen verlaufen überwiegend typhös nämlich in 47,6% oder septisch wie bei 35,7% der Patienten, und ihre Letalität ist mit 20,3% extrem hoch.

Die epiemiologische Situation steht im Einklang mit der des Typhus abdominalis, die Letalität ist aber niedriger, die Zahl der Dauerausscheider dagegen um das Dreifache höher. Die Diagnose wird auch hier durch den positiven Bakteriennachweis und den Anti-Körpertiter bei der Gruber-Widal'schen Reaktion gesichert.

Die Therapie ist die gleiche wie beim Typhus abdominalis.

Gastroenteritis salmonellosa.

Die enteritischen Salmonellosen sind Zoonosen.

Als wichtigste Infektionsquellen gelten vor allem Haustiere und tierische Produkte. In der Regel erkranken höchstens 5-30% der mit kontaminierten Nahrungsmittel infizierten Personen (GERMER 1963).

Direkte Kontaktinfektionen mit Dauerausscheidern spielen als Infektionsquelle eine untergeordnete Rolle. Seit 1967 stagnieren die in den letzten 20 Jahren ständig ansteigenden Morbiditätsziffern (1969 10,3). Ein saisonaler Gipfel der Morbiditätswerte kann im Spätsommer und Herbst registriert werden. Mortalität und Letalität sind im Säuglings- und Greisenalter am höchsten. In Europa treten in neuerer Zeit neben den bekannten Arten *Salmonella typhi* murium und *Salmonella enteritidis* zahlreiche weitere *Salmonella*-Species auf.

Der Krankheitsablauf hängt von der Menge der genossenen infizierten Nahrungsmittel ab. Dabei sind ca. 10^6 Keime nötig, um eine Intoxikation mit gastroenteritischen Keimen auszulösen. Einziges klinisches Symptom können wenige dünnflüssige Stühle sein, andererseits kann die Krankheit choleraähnlich oder besonders bei Kindern wie eine Ruhr mit blutige schleimigen Durchfällen und Tenesmen ablaufen. In wenigen Fällen sind auch typhöse Krankheitsbilder beobachtet worden (HUMBERT 1960, SAPHRA 1957).

Charakteristisch ist in den meisten Fällen ein akuter fieberhafter Brechdurchfall. Nach einer Inkubationszeit von 12-24 Stunden setzen plötzlich Unwohlsein, Übelkeit, Erbrechen, Tenesmen, Diarrhoe und Fieber, jedoch selten über 39 Grad Celsius ein.

Die Flutsenkung ist beschleunigt, im Blut findet man eine Leukozytose mit Linksverschiebung und toxischer Granulation. Lebervergrößerung, Subikterus, Untertemperatur und ein Herpes labialis können vorkommen. Personen mit Anacidität und Patienten nach Magenresektionen sind besonders gefährdet. Als Folge schwerer Durchfälle und des Erbrechens können sich Dehydratation, Kreislaufkollaps und akutes Nierenversagen entwickeln. Hypostatische Pneumonien, hämatogene Pyelonephritiden, ulceröse Endocarditiden, Meningitiden und Cholecystiden treten als Komplikationen auf.

Die Diagnose wird durch den bakteriologischen Nachweis in Stuhl, Blut oder Urin gestellt. Serologischen Methoden wie der GRUBER-WIDAL'schen Reaktion kommt dagegen eine geringere Bedeutung zu. Die Behandlung richtet sich nach der Krankheits-symptomatik. Bei leichterem Verlauf wird oral in den beiden ersten Tagen lediglich Tee verabreicht, in den folgenden Tagen wird leichte Breikost mit reichlich Kochsalzzusatz gegeben. Gleichzeitig ist ein Ausgleich des Wasser- und Elektrolythaushaltes unter kontrollierter Bilanzierung besonders wichtig. Antibiotika, insbesondere Chloramphenicol zeigen keine Wirksamkeit bei den gastroenteritischen Salmonellosen (SCHMUTZINGER 1963).

3. Fragestellungen.

Die klinische Erfahrung hat gezeigt, daß trotz gut gesicherter und umfangreicher Kenntnisse über die verschiedenen Erscheinungsformen der Salmonellosen richtige Diagnosen nur selten bei Erstuntersuchungen gestellt werden.

Die Unsicherheit in der Diagnosestellung erklärt sich wahrscheinlich vor allem aus dem veränderten klinischen Bild der Salmonellenerkrankungen, das nur noch selten den klassisch beschriebenen Krankheitsbildern entspricht. Außerdem scheint die gesunkene Morbidität, insbesondere der typhösen Erkrankungen (*Salmonella typhi* und *Salmonella paratyphi*) zu nachlassender Aufmerksamkeit gegenüber diesen Erkrankungen geführt zu haben.

Immer häufiger treten ohne exakte Diagnose antibiotisch anbehandelte, unbehandelte, leichte oder subjektiv symptomfreie Verläufe auf. Solche Erkrankungsfälle werden nicht immer wirkungsvoll chemotherapeutisch behandelt und stellen als mögliche Infektionsquellen evtl. sogar als Dauerausscheider von Salmonellen ein sozialmedizinisches Problem dar. Der Anstieg der Erkrankungsfälle in den letzten Jahrzehnten, besonders der gastroenteritischen Salmonellosen und das Auftauchen immer neuer Salmonellenarten, vielleicht als Folge der in unserer Zeit weltweiten Verkehrsbeziehungen, zwingt allerdings zur frühzeitigen Diagnose des akuten Krankheitsbildes und zur raschen effektiven Behandlung.

In der vorliegenden Studie sollte daher die Beantwortung und Untersuchung folgender Fragen versucht werden:

- a) Inwieweit hat sich die epidemiologische Situation der Salmonellosen in den letzten Jahren verändert?
- b) Welches sind gegenwärtig die führenden klinischen Symptome und die laborchemischen Befunde bei den verschiedenen Salmonellenerkrankungen?
- c) Gibt es tatsächlich eindeutige klinisch-diagnostische Kriterien, um Salmonellenerkrankungen in die verschiedenen Verlaufsformen des Typhus abdominalis, des Paratyphus oder der gastroenteritischen Salmonellosen einzuteilen?
- d) In welcher Hinsicht müssen die in den Lehrbüchern beschriebenen klassischen Krankheitsbilder der Salmonellosen den gegenwärtigen Verhältnissen angepaßt werden?
- e) Bieten sich neue Gesichtspunkte in der Therapie der akuten Salmonellosen und der chronischen Dauerausscheider?
- f) Stellt die Schutzimpfung eine sichere Prophylaxe gegen eine Neuinfektion dar?

Zur Beantwortung dieser Fragen wurde im folgenden das Krankheitsgut der Medizinischen Universitätsklinik Marburg aus den Jahren 1961-1970 durchgesehen und statistisch ausgewertet. Dabei wurden insgesamt 100 Krankengeschichten von Patienten mit gesicherten Salmonelleninfektionen einbezogen.

II. Material und Methodik

1. Erfassung des Krankengutes.

In der Infektionsabteilung der Medizinischen Universitätsklinik Marburg wurden von 1961-1970 100 Patienten (45 Männer und 55 Frauen) mit einer gesicherten durch Salmonellen verursachten Erkrankung behandelt.

Bei 39 Patienten, die an Typhus abdominalis erkrankt waren, wurde die Diagnose dreißigmal durch einen direkten Bakteriennachweis im Stuhl bzw. im Blut gesichert. Bei 9 Patienten stützte sich die Diagnose auf die klinische Symptomatik und serologische Titerveränderungen im Verlauf der Erkrankungen.

16 Patienten waren an Paratyphus erkrankt; davon konnten 14-mal Paratyphus B, 1-mal Paratyphus A und 1-mal Salmonella cholerae suis nachgewiesen werden. Salmonella cholerae suis wird wegen des im allgemeinen typhösen Krankheitsbildes der Gruppe der Paratyphen zugeordnet.

Bei 25 Patienten ergaben Stuhl bzw. Blutkulturen einen positiven Bakteriennachweis mit folgenden Keimen: 11-mal Salmonella enteritidis GÄRTNER, 9-mal Salmonella typhi-murium BRESLAU und je 1-mal Salmonella infantii, Salmonella panama, Salmonella thompson, Salmonella kottbus und Salmonella anatum. Sie ergaben das Bild der Gastroenteritis salmonellosa.

20 Patienten wurden als bereits bekannte Dauerausscheider zum Teil in der chirurgischen Klinik behandelt. Die Diagnose stützte sich bei diesen Patienten entweder auf die in der Regel durchgeführte Duodenalsondenuntersuchung oder aber eine mehrmalige bakterielle Stuhluntersuchung.

Bei den Dauerausscheidern wurden neunmal Paratyphus B-Bakterien, 6-mal Typhusbakterien, 2-mal Salmonella typhimurium und je 1-mal Salmonella manchester, Salmonella newport und Salmonella infantii gefunden.

Das Krankengut wurde nach bakteriologisch-serologischen Gesichtspunkten, nach den allgemein herrschenden Auffassungen zur Klinik der Salmonellosen - wie eingangs beschrieben - in die folgenden vier Gruppen zusammengefaßt und hinsichtlich Klinik, Serologie, Laborchemie, Epidemiologie und Therapie untersucht:

- Gruppe I: Typhus abdominalis (39 Patienten)
- Gruppe II: Paratyphus (16 Patienten)
- Gruppe III: Gastroenteritis salmonellosa (25 Patienten)
- Gruppe IV: Dauerausscheider (20 Patienten)

2. Statistische Auswertung

Um die Frage einer Unterscheidungsmöglichkeit der typhösen Krankheitsbilder gegenüber den gastroenteritischen Krankheitsbildern beantworten zu können, wurden prozentuale Häufigkeitsverteilungen, Mittelwertsbestimmungen, Varianz und Signifikanzbestimmungen nach der STUDENT-Verteilung durchgeführt.

a) Mittelwertberechnung

Das arithmetische Mittel, welches sich aus der Gleichung

$$M = \frac{\sum x}{n}$$

x = einzelne Meßwerte
 n = Zahl der Messungen
 $\sum$ = Summe der einzelnen Messungen

berechnen läßt, wurde für alle Laborbefunde des 1., 5. und 26. Krankheitstages ermittelt.

b) Varianzberechnung - Standardabweichung

Ein Maß für die Zuverlässigkeit des Mittelwertes ist die Standardabweichung (mittlere quadratische Abweichung). Zieht man die Wurzel aus der Summe der Abweichungsquadrate, dividiert durch die Anzahl der Freiheitsgrade $n - 1$, so stellt sich die Formel für die Standardabweichung wie folgt dar:

$$\bar{x} = \sqrt{\frac{\sum x^2}{n-1}} ; n-1 = \text{Zahl der Freiheitsgrade}$$

Die Varianz ist dann:

$$s^2 = \frac{\sum x^2}{n-1}$$

Als Maß für die Genauigkeit des Mittelwertes bestimmt man die Standardabweichung des Mittelwertes x_m :

$$x_m = \frac{\bar{x}}{\sqrt{n}} ; n = \text{Zahl der Messungen}$$

$\bar{x}$ = Standardabweichung der Einzelwerte

c) Signifikanzberechnung

Die Beurteilung der Wahrscheinlichkeit des Unterschiedes zweier getrennter Meßreihen erfolgte nach dem T-Test der STUDENT-Verteilung. Zunächst bestimmt man hierbei die Prüfgröße t , die sich wie folgt berechnet.

$$t = \frac{\bar{M} - \bar{M}'}{\bar{x}} \sqrt{\frac{n \cdot n'}{n + n'}} ; \text{Hierbei ist: } \bar{x} = \sqrt{\frac{x_{m1}^2 + x_{m2}^2}{n + n' - 2}}$$

wobei x_{m1}^2 bzw. x_{m2}^2 das Quadrat der Standardabweichung vom Mittelwert und $n + n' - 2$ die Zahl der Freiheitsgrade ist.

Signifikanz liegt vor, wenn T den in der Signifikanzschwellentabelle ((T-Tabelle, STUDENT-Verteilung) für $n + n' - 2$ Freiheitsgrade angegebenen Wert überschreitet.

Die Wahrscheinlichkeit, daß eine nach STUDENT verteilte Größe die zur entsprechenden Zahl der Freiheitsgrade gehörende Schwelle überschreitet, wird Irrtumswahrscheinlichkeit P genannt.

Für biologische Messungen, wie sie den folgenden Berechnungen zugrunde liegen, gilt:

- $p > 0,05$ nicht signifikant
 $p < 0,05$ signifikant.

III. Ergebnisse und Diskussion

1. Krankheitsdauer - Vorbehandlung - Einweisungsdiagnosen - Diagnosestellung.

Krankheitsdauer und Vorbehandlung:

Die durchschnittliche Krankheitsdauer vom Beginn der ersten Symptome bis zur stationären Aufnahme (Tabelle 1) betrug bei allen Patienten zusammen 10,5 Tage. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit vergleichbaren Statistiken früherer Jahre (SCHULTIS 1966), die 10 bis 12 Tage Krankheitsdauer vor stat. Aufnahme ausweisen. Im einzelnen war diese Zeitspanne bei Patienten mit Typhus abdominalis mit 12,5 Tagen am längsten. Patienten mit Paratyphus wurden im Mittel, 11,5 Tage, solche mit Gastroenteritis salmonellosa im Mittel 7 Tage nach Krankheitsbeginn aufgenommen.

Ursachen dieser relativ langen Dauer bis zur Klinikeinweisung sind entweder eine falsche Einschätzung des Krankheitsbildes, das oft als grippaler Infekt angesehen wurde, oder eine frühzeitig begonnene antibiotische Therapie - auch ohne exakte Diagnose - die den Verlauf der Erkrankung mildert und zum Teil verschleiert. Unter diesen Bedingungen wäre zu erwarten, daß das klinische Bild schwerer und protrahierter verläuft, das Salmonellenausscheider, Rezidivkrankungen und Komplikationsraten häufiger sind. Diese Vermutung trifft aber nach unseren katamnestischen Untersuchungen (siehe Kapitel III, 3) nicht zu. Die wahrscheinlichste Erklärung dafür bietet die Tatsache, daß ein großer Teil der Patienten vor stationärer Aufnahme auch ohne exakte Diagnosestellung bereits wirksam antibiotisch vorbehandelt worden waren: Mehr als 60% der Patienten mit typhösen Salmonellosen und 46% der Patienten mit gastroenteritischen Salmonellosen hatten Antibiotika bekommen (Tabelle 17). Dabei wurden der Häufigkeit nach gegeben:

Typhus abdominalis in 28%

Paratyphus in 25%

Gastroenteritis in 14,5%

1. Penicillin:

Typhus abdominalis in 23%

2. Chloramphenicol: Paratyphus in 12,5%
Gastroenteritis salmonellosa in 8,3%

3. Sulfonamide bei allen drei Krankheitsverläufen in weniger als 10%.

4. Tetracycline bei allen drei Krankheitsverläufen in weniger als 6%.

Bei allen antibiotisch vorbehandelten Patienten wurden insgesamt leichtere und symptomfreihere Verläufe beobachtet. (Tabelle 13, 17).

Häufig wurden antibiotisch vorbehandelte Patienten bereits im Zustand lytischer Entfieberung oder nur mit geringeren Temperaturen eingeliefert.

Nachteilig wirkte sich diese Vorbehandlung nur auf den Erregernachweis aus. In unserem Krankengut gelang trotz eindeutiger klinischer Symptomatik sowie serologischen Veränderungen in etwa 10% der Fälle ein Erregernachweis nicht. In 80% dieser Fälle waren die Patienten antibiotisch vorbehandelt.

Zu gleichen Ergebnissen kam ALEXANDER 1968 und HOERING 1968. Ein Einfluß auf die Titerhöhe der Gruber Widal'schen-Reaktion ließ sich dagegen nicht sichern, obwohl in der Literatur Verzögerung des O - Titeranstiegs beschrieben worden ist (ALEXANDER 1968, CROSNIER 1962).

Neben der antibiotischen Behandlung mit Penicillin, Chloramphenicol, Tetracyclinen, Ampicillin, Sulfonamiden und Streptomycin wurden Analgetica und Antiseptica - letzteres häufig besonders bei Patienten mit Gastroenteritis salmonellosa - vor der Krankenhausaufnahme verabreicht (Tabelle 17). Gerade die Therapie mit Antiseptica erschwert eine schnelle Diagnosestellung, da das wichtige Symptom der Diarrhoe während des Krankenhausaufenthaltes nicht mehr auftritt.

Klinikaufenthalt:

Die Behandlungsdauer in der Klinik betrug im Durchschnitt 32 Tage. Sie war bei den Patienten mit Typhus abdominalis mit 27 Tagen gegenüber allen anderen Gruppen am kürzesten (Tabelle 1).

Wenn man der allgemeinen Auffassung folgt, (BOECKER 1950, BINGOLD 1952, BADER 1958, GRUMBACH 1958, HOERTING 1968) daß Paratyphus und gastroenteritische Salmonellosen weitaus leichter und komplikationsloser verlaufen als der Typhus abdominalis, so war der Klinikaufenthalt der Patienten mit Typhus abdominalis gegenüber den anderen Salmonelloseverlaufsformen auffallend kurz. Eine Erklärung findet diese Tatsache durch die große Zahl symptomfreier Verläufe und niedriger Komplikations- und Ausscheideraten beim Typhus abdominalis (Tabelle 12, 13). Alle anderen Salmonellosen gingen dagegen mit relativ hohen Komplikations- und Ausscheideraten - die im einzelnen noch besprochen werden - einher, so daß in diesen Gruppen längere Klinikaufenthalte notwendig wurden.

Etwa die Hälfte aller Einweisungsdiagnosen (Tabelle 1) waren vom vorbehandelnden Arzt richtig gestellt: 51% in der Gruppe 1 (Typhus abdominalis), 50% in der Gruppe 2 (Paratyphus) und 52% in der Gruppe 3 (Gastroenteritis salmonellosa). Fast jeder 10. Patient kam unter der Diagnose eines grippalen Infektes. Andere gastroenteritische Krankheitsbilder, wie Colitis ulcerosa, akute Enteritis, Nahrungsmittelvergiftung, ungeklärte Durchfälle, aber auch Appendicitis und Adnexitis wurden in 28% der Fälle vermutet und veranschaulichen die differentialdiagnostische Problematik.

Die hohe Zahl an ungenauen oder falschen Diagnosen (SCHULTIS 1966 fand 57% Fehldiagnosen) ist zum Teil in der leichten Verwechslungsmöglichkeit mit anderen gastroenteritischen Krankheitsbildern zu suchen, zum Teil wird auch von anderen Autoren (GRUNKE 1969, SCHULTIS 1966) auf die oft fehlende, die Diagnose erleichternde charakteristische Organsymptomatik hingewiesen.

Bei der Exploration der Patienten waren in nahezu allen Fällen die Prodromi Fieber und Kopfschmerzen nachzuweisen. Diese beiden Symptome sind jedoch so uncharakteristisch und treffen gleichzeitig für viele andere Krankheiten zu, daß daraus eine endgültige Diagnose ohne bakteriologischen Nachweis kaum möglich ist.

Diagnosestellung:

Die Diagnose einer akuten Salmonellose konnte in den meisten Fällen durch den Erregernachweis in Blut, Stuhl, Urin (Tabelle 15) gesichert werden. Lediglich bei neun Patienten gelang der Erregernachweis nicht. Die Mehrzahl der Dauerausscheider wurde im Rahmen von Umgebungsuntersuchungen entdeckt. In zwei Fällen ist eine Besiedlung der Gallenwege mit Salmonellen erst bei routinemäßiger Untersuchung nach der Operation gefunden worden.

Bei den neun Patienten ohne positiven Bakteriennachweis konnte die Diagnose eines Typhus abdominalis aus dem serologischen Verhalten der Gruber-Widal'schen-Reaktion und aus der gesamten klinischen Symptomatik gestellt werden.

GERMER 1963, GRUNKE 1969, SCHULTIS 1966 weisen immer wieder auf die fehlende Organsymptomatik und oftmals uncharakteristische Verlaufsformen des Typhus abdominalis hin, so daß aus dem klinischen Bild allein diese Erkrankung nur sehr schwer zu diagnostizieren sei.

Unsere Untersuchungen bestätigen diese Annahme. So kommen Symptomatologie, Laborbefunde - insbesondere das Verhalten des weißen Blutbildes und die Diazoprobe - als diagnostische Kriterien oft nur mit Einschränkung in Frage. (Siehe Kapitel III, 3).

Auch die diagnostische Bedeutung der Gruber-Widal'schen-Reaktion ist umstritten (CROSNIER 1962, GERMER 1963, GRUNKE 1969, KOSTIC 1963, KRAUTER 1960, SCHULTIS 1966). Ein hoher O-Titer, der früher als Beweis für eine Typhuserkrankung galt, wird heute übereinstimmend nicht mehr als typisch typhös - serologisches Zeichen angesehen, da man sowohl bei Typhusgeimpften, als auch nach überstandener Typhuserkrankung hohe O-Titer finden kann. Ebenso schließen, wie SCHRÖDER 1968 und REYNOLDS 1970 in ihrem Krankengut feststellten, niedrige O-Titer eine Typhuserkrankung nicht aus.

Bei unseren Patienten lagen die Titerhöhen der Gruber-Widal'schen-Reaktion in 60 bis 70% über der von GRUNKE 1969 als beweisend angesehenen Titerhöhe von 1 : 400. Zusammen mit dem bei sehr vielen Patienten nachweisbaren Titeranstieg im Verlauf der Erkrankung müssen die durchschnittlichen Werte der Titer in den ersten Tagen

der stationären Behandlung mit 1 : 735 bei Typhus abdominalis, 1 : 646 bei Paratyphus und 1 : 864 bei Gastroenteritis salmonellosa doch als wesentliches diagnostisches Hilfsmittel angesehen werden. Die statistische Auswertung der Titerhöhen bei den drei Krankheitsbildern Typhus abdominalis, Paratyphus und Gastroenteritis salmonellosa ergaben am 1. und 5. Krankheitstag keine signifikanten Titerunterschiede (Signifikanz $p > 0,05$). Dieses Ergebnis zeigt, daß die Gruber-Widal' Titerhöhen aller Salmonellosen während der akuten Erkrankung keine signifikanten Unterschiede aufweisen.

Es unterstreicht weiter, daß die serologische Reaktion besonders bei fehlendem Bakteriennachweis und mit typischer klinischer Symptomatik als entscheidendes diagnostisches Hilfsmittel gelten muß.

2. Epidemiologie

a) Morbidität und Mortalität:

Die Morbiditäts- und Mortalitätsziffern der typhösen Salmonellosen sind in den letzten 10 Jahren in der BRD ständig zurückgegangen. Demgegenüber sind die Salmonellen-Neuerkrankungen in der Gruppe der gastroenteritischen Krankheitsbilder stark angestiegen.

In dieser Studie wurde die epidemiologische Situation im Einzugsgebiet der Medizinischen Universitätsklinik Marburg mit der in Hessen und der BRD verglichen.

Abb.1 zeigt eine regionale Verteilung der Salmonella-Neuerkrankungen im Marburger Kreisgebiet, aufgeschlüsselt nach den einzelnen Krankheitsbildern.

Die Abbildung läßt mit dem gehäuften Auftreten von Neuerkrankungen im Stadtgebiet Marburg die besondere epidemiologische Bedeutung des städtischen Gebietes gegenüber dem Kreisgebiet erkennen. In Tabelle 4 sind die Morbiditäts- und Mortalitätsziffern der Jahre 1961-1969 in der BRD, in Hessen und im Kreis bzw. in der Stadt Marburg aufgeführt.

Übersicht der an Typhus abdominalis, Paratyphus und Gastroenteritis salmonellosa erkrankten Patienten im Kreis Marburg (1960-1969)

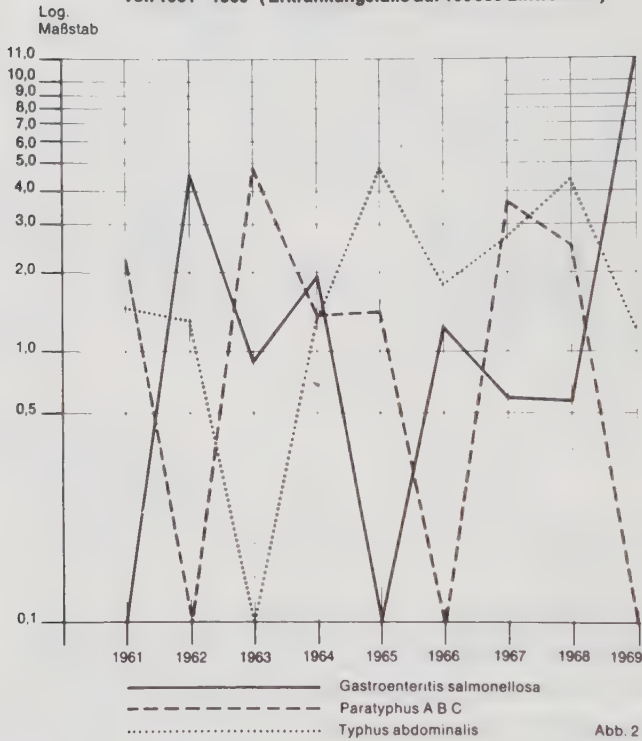


Abb. 1

Ein Vergleich der Erkrankungs- und Todesfälle an typhösen Salmonellosen in der BRD und im Land Hessen (Tabelle 4, Abb. 1, 2) mit dem Kreis und der Stadt Marburg zeigt, daß in der BRD und in Hessen insgesamt eine kontinuierliche Abnahme der Neuerkrankungszahlen bei Typhus abdominalis und Paratyphus zu beobachten ist, die jedoch im städtischen Gebiet Marburg weniger deutlich zum Ausdruck kommt. Die Morbiditätsziffern der gastroenteritischen Salmonellosen stiegen hingegen in der BRD und in Hessen im gleichen Zeitraum verheerlich an.

Im Einzugsgebiet der Medizinischen Klinik Marburg blieben zwischen 1961-1969 die Morbiditätszahlen bei den typhösen Salmonellosen und bei den gastroenteritischen Salmonellosen bis 1968 nahezu konstant. (Abb. 2) Ein deutlicher Anstieg der gastroenteritischen Salmonella-Neuerkrankungen fand im Kreis Marburg im Gegensatz zum übrigen Bundesgebiet erst zwischen

**Entwicklung der Salmonellen in Kreis und Stadt Marburg
von 1961–1969 (Erkrankungsfälle auf 100 000 Einwohner)**



1968 und 1969 statt. Während dem gleichen Zeitraum kam es jedoch in der BRD und in Hessen zu einem Abfall der Morbiditätsziffern bei den gastroenteritischen Salmonellen.

In dem Zeitraum von 1961 bis 1970 verstarb keiner der hier wegen einer typhösen bzw. gastroenteritischen Erkrankung behandelten Patienten. Aufgrund der geringen Zahl der Erkrankungsfälle ist jedoch ein Vergleich der Mortalitätszahlen dieser Studie mit den Ergebnissen in der BRD und im Land Hessen nicht möglich.

Bemerkenswert ist jedoch der Rückgang der Mortalitätszahlen in BRD und in Hessen in den letzten fünf Jahren von 0,02% beim Typhus abdominalis auf 0,00% bzw. beim Paratyphus von 0,03% auf 0,00% im Jahre 1968. Die Mortalität bei der Gastroenteritis salmonellosa ist demgegenüber um das Doppelte gestiegen (Tabelle 4).

Diese Ergebnisse stehen zwar im Einklang mit dem ständigen Rückgang der Morbiditäts- und Mortalitätsziffern der typhösen Salmonellosen, widersprechen jedoch den Vermutungen von GAERTNER 1966, GERMER 1963, SINNECKER 1971 über ein ständiges Anwachsen der Morbiditätsziffern bei den gastroenteritischen Salmonellosen. Die im Vergleich zum Bundesgebiet in unserem Stadtgebiet hohen und konstanten Morbiditätszahlen sind zum großen Teil durch die besondere epidemiologische Situation des Stadtgebietes Marburg mitbedingt. Eine Rolle spielt dabei die Möglichkeit von Laborinfektionen in hygienischen Instituten und in der ortsansässigen pharmazeutischen Industrie.

b) Alters- und Geschlechtsverteilung:

Der Altersgipfel bei Salmonelleninfektionen liegt bei jüngeren Erwachsenen unter 30 Jahren. Der Anteil der 30-50-Jährigen an der Erkrankungshäufigkeit etwa bei 20%, der der über 50-Jährigen bei weniger als 10% (Tabelle 2).

Eine ähnliche Altersverteilung fand auch MAC CREADY 1957. Die höheren Erkrankungsziffern jüngerer Erwachsener wird mit der größeren Exposition dieser Altersgruppe erklärt.

Die Geschlechtsverteilung zeigt Besonderheiten. An Typhus abdominalis und Gastroenteritis salmonellosa erkrankten überwiegend Frauen, während die Paratyphusinfektionen bei Männern überwogen. Diese unterschiedliche Geschlechtsverteilung kann allerdings wegen der geringen Zahl der Paratyphusfälle keinen Anspruch auf Allgemeingültigkeit erheben und soll daher auch nicht zu Deutungen oder Erklärungsversuchen herangezogen werden.

BUZOWSKI 1961, GERMER 1963, GAERTNER 1966, HOERING 1969 fanden bei ihren epidemiologischen Untersuchungen keinen geschlechtsbedingten Unterschied.

c) Jahreszeitliche Abhängigkeit:

Bei allen drei Krankheitsbildern konnte ein jahreszeitlicher Gipfel der Salmonella-Neuinfektion im Sommer und Herbst beobachtet werden (Tabelle 3-). In der Gruppe I (Typhus abdominalis) erkrankten 65%, in der Gruppe 2 (Paratyphus-Erkrankungen) 70% und in der Gruppe III (gastroenteritische Salmonellosen) 76% aller Patienten in einer dieser beiden Jahreszeiten.

Dieses Ergebnis entspricht den Erhebungen über Salmonella-Neuinfektionen in der BRD und im Bundesland Hessen (LEUTNER 1969 - Statistik meldspflichtiger Krankheiten in Hessen von 1961 bis 1969), die einen deutlichen Morbiditätsanstieg in den Monaten Juni bis Oktober ausweisen.

Als Ursache dieser jahreszeitlichen Häufung von Erkrankungsfällen werden vor allem höhere Außentemperaturen verantwortlich gemacht, die eine schnelle Vermehrung der Keime begünstigt (GRUNKE 1969).

d) Infektionsquellen:

Auf eine statistische Auswertung der Infektionsquellen (Tabelle 3) mußte weitgehend verzichtet werden, da die meisten Patienten keine oder nur ungenaue Infektionsquellen angaben und daher der Prozentsatz der ungeklärten Infektionsquellen besonders hoch war. Eine Klärung gelang zweifelsfrei bei einer Reihe von Laborinfektionen. Ursache einer dieser Laborinfektionen war ein Defekt in der Entlüftungsanlage, so daß sich insgesamt 7 Angestellte mit Salmonella typhi infizierten.

Bei den gastroenteritischen Salmonellosen stellten erwartungsgemäß die Nahrungsmittelinfektionen mit 40% den größten Anteil (Tabelle 3). So erkrankten u.a. 8 Krankenschwestern 1 bis 2 Tage nach dem Genuß einer mit Salmonella GAERTNER kontaminierten Käse-Sahne-Torte.

Infolge gesundheitsamtlicher Kontrollmaßnahmen - zu denen die Personalüberwachung von Großküchen, Molkereibetrieben und Lebensmittelgeschäften sowie die Verbesserung hygienischer Ver-

hältnisse zählen - kommen in der BRD typhöse Salmonellosen-Erkrankungen im allgemeinen nur noch als Einzelinfektionen vor, die in der Regel von Dauerausscheidern ausgehen. Epidemien sind Seltenheit geworden. Demgegenüber wachsen die Morbiditäts- und Mortalitätsziffern der gastroenteritischen Salmonellosen ständig und zeigen die zunehmende Bedeutung dieser allgemein als harmlos geltenden Bakteriengruppe auf (GAERTNER 1966, SCHMUTZINGER 1963).

3. Klinik der Salmonellosen

a) Symptomatologie

Die klinischen Symptome der Salmonellosen sind im folgenden in Leitsymptome bei mehr als 50% aller Patienten, relativ häufige bei 49% bis 21% aller Patienten und seltene oder im vorliegenden Krankengut nicht beobachtete Symptome eingeteilt. (Tabelle 5). Gleichzeitig wurde der gesamte Symptomenkomplex der akuten Salmonellosen in Prodromalerscheinungen und nach Organsymptomatik des Zentralnervensystems - Gastrointestinaltraktes - Respirationstraktes aufgegliedert (Tabelle 6 und Abb. 3 und 4).

Leitsymptome waren beim Typhus abdominalis:

Fieber, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Milzanschwellung, Roseolen, belegte Zunge, Appetitslosigkeit;

bei Infektionen mit Paratyphuskeimen:

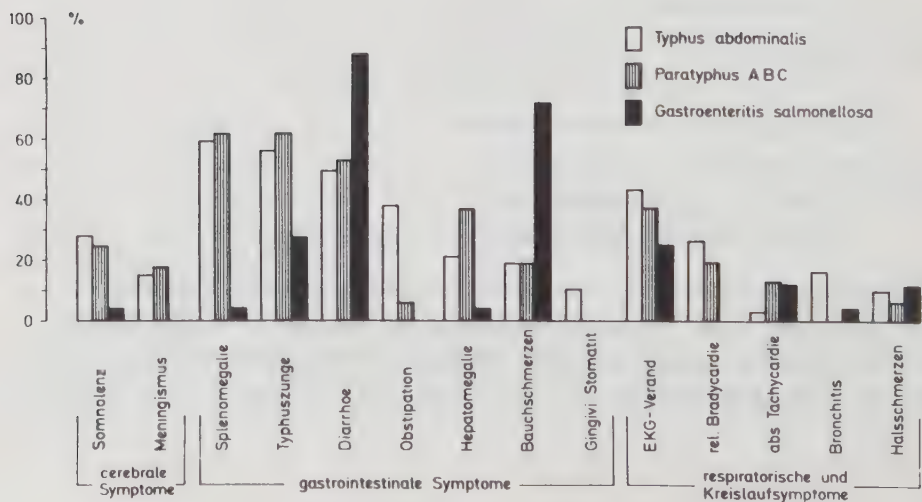
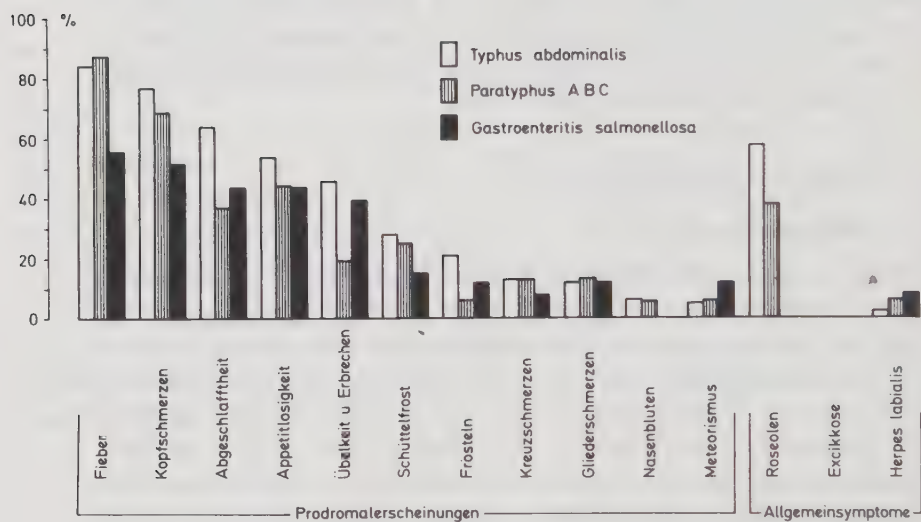
Fieber, Kopfschmerzen, belegte Zunge, Durchfall, Milzschwellung;

bei Gastroenteritis salmonellosa:

Diarrhoe, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen und Fieber.

Alle anderen Symptome, insbesondere zentralnervöse Krankheitserscheinungen und Pulsveränderungen mit relativer Bradycardie wurden in weniger als 50% der Patienten beobachtet (Tabelle 5 und 6; Abb. 3 und 4).

Abb. 3 und 4: Schema der Symptomatik bei 80 an einer akuten Salmonellose erkrankten Patienten.



Die maximalen Körpertemperaturen (Tabelle 11) lagen bei Patienten mit typhösen Salmonellosen während des Vorkliniks- und Klinikaufenthaltes im Mittel über 39 Grad Celsius, bei Patienten mit gastroenteritischen Salmonellosen unter 39 Grad Celsius. Eine schematische oder charakteristische Fieberkurve, wie sie in vielen Lehrbüchern für Typhuserkrankungen noch aufgeführt wird (DENNING 1964, GRUNKE 1969, HOWRING 1968), konnte nur bei einem einzigen Patienten anamnestisch nachgezeichnet werden. Dieser Patient durchlebte zu Hause unbehandelt über einen Zeitraum von 6 Wochen eine Typhus-abdominalisinfektion. In allen anderen Fällen fehlte die Kontinua. Das Fieber verlief statt dessen remittierend. Dieser Fieberverlauf stimmt mit den Untersuchungen von GERMER 1963 und HOWRING 1957 überein, die am 4. bis 6. Tag nach Einnahme von Chloramphenicol einen stetigen Abfall der Temperaturen beobachteten.

Die Zusammenstellung der klinischen Symptome (Tabelle 5, 6, 11 sowie Abb. 3 und 4) zeigt, daß in allen drei Krankheitsgruppen **F i e b e r** und **K o p f s c h m e r z e n** die Leitsymptome waren. Auch GERMER 1963 und SCHULTIS 1966 wiesen besonders auf das konstante Vorhandensein dieser beiden Symptome hin. Neben den Symptomen Fieber und Kopfschmerzen, die im allgemeinen bei der Erhebung der Vorgeschichte angegeben wurden, ließen sich beim Typhus abdominalis der Häufigkeit nach eine Splenomegalie, die typischen Roseolen und eine belegte Zunge nachweisen. Bei den Paratyphuserkrankungen waren eine belegte Zunge häufiger als Diarrhoe und Splenomegalie. Bei den Gastroenteritiden standen Durchfälle und Bauchschmerzen im Vordergrund des Beschwerdebildes.

Klinisch objektivierbare Befunde des Magen-Darm-Traktes oder des zentralen Nervensystems waren dagegen selten.

GERMER 1964, HOWRING 1968 und GRUNKE 1969, die in ihrem Krankengut bei den typhösen Salmonellosen in etwa 40% bis 70% ein Roseole-exanthem, in mehr als 50% eine Splenomegalie, in 60% eine belegte Zunge, in 50% EKG-Veränderungen und nur selten Symptome des Gastrointestinaltraktes beobachten konnten, werden durch unser

Krankengut (Tabelle 6) also im wesentlichen bestätigt. Nicht bestätigen ließen sich beim Typhus abdominalis die als häufig beschriebenen cerebralen Symptome, die Pulsveränderungen im Sinne einer relativen Bradycardie, Gingivitisen sowie Hals-, Glieder- und Kreuzschmerzen. Auch kann nach den vorliegenden Untersuchungen ein Herpes labialis nicht als differentialdiagnostisches Kriterium zwischen Typhus abdominalis und Paratyphus bzw. Gastroenteritis salmonellosa herangezogen werden. Bei den Paratyphuserkrankungen stehen die Symptome des Gastrointestinaltraktes eindeutig im Vordergrund. Hier sind die Erscheinungen von Seiten des zentralen Nervensystems noch seltener als bei Typhus abdominalis (Tabelle 6).

Kardinalsymptome der Gastroenteritiden waren neben Fieber und Kopfschmerzen vor allem Durchfälle - im allgemeinen 5 - 10 dünnflüssig-wässrige Stühle - diffuse periumbilicale Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Schüttelfrost. Typisch typhöse Symptome wie Hepatosplenomegalie und cerebrale Erscheinungen waren selten, konnten jedoch in etwa 10 % aller Fälle beobachtet werden (Tabelle 6). Jeder Vierte an einer Gastroenteritis erkrankte Patient hatte reversible EKG-Veränderungen mit teilweise erheblichen Erregungsrückbildungsstörungen.

Zusammenfassend können somit folgende Besonderheiten des klinischen Erscheinungsbildes der Salmonellosen hervorgehoben werden:

1. Bei den typhösen Salmonellosen fehlt in mehr als 50 % der Fälle eine typische klinische Symptomatik.
2. Bei der anamnestischen Erhebung werden in nahezu allen Fällen Fieber und Kopfschmerzen als vorausgehendes Symptom angegeben.
3. Bei den Paratyphuserkrankungen und den Gastroenteritiden überwiegen Krankheitserscheinungen von Seiten des Gastrointestinaltraktes.

4. Zentral-nervöse Symptome wie Meningismus, Anathie und Benommenheit treten seltener auf als bislang angenommen und wohl früher auch tatsächlich beobachtet wurden.

Diese abweichende Symptomatik scheint wesentlich dafür verantwortlich zu sein, daß der Typhus abdominalis und die Paratyphuserkrankungen diagnostische Probleme aufweisen. GERMER 1963 bestätigte beim Paratyphus gleichoft ein typhöses wie ein gastroenteritisches Bild, MANNWETTER 1957 und SAPHRA 1957 beobachteten in wenigen Fällen auch bei einer Erkrankung mit gastroenteritischen Salmonellen eine typhisch typhöse Symptomatik.

b) Laborbefunde

Ergänzend zu den klinischen Untersuchungsbefunden wurden die laborchemischen Veränderungen während des Krankheitsverlaufes einem kritischen Vergleich unterzogen. (Tabelle 7, 9, Abb. 5, 6, 7). Dabei wurden die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Leukozyten-Lymphozytenzahlen, Elektrolyte (Kalium und Natrium) sowie Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, die Serumtransaminasen (SGOT, SGPT) und das Gesamteiweiß berücksichtigt.

Die Werte jeweils vom ersten, fünften und sechsundzwanzigsten stationären Krankheitstag wurden verglichen. Die Normalwerte sowie der Anteil der pathologischen Laborbefunde sind in den Tabellen 9 und 10 dargestellt.

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (Tabellen 7, 8, 9) war bei allen Patienten schon zu Beginn des stationären Aufenthaltes deutlich beschleunigt: am 1. Krankheitstag auf etwa 30 mm n.W. in der ersten und 50 mm n.W. in der zweiten Stunde (genaue Werte mit Standardabweichung siehe Tabelle 7). Bei der Abschlußuntersuchung am 26. Krankheitstag hatten noch etwa die Hälfte aller Patienten eine leicht erhöhte BSG. Ein signifikanter Unterschied in der Höhe der einzelnen Blut-senkungsgeschwindigkeiten bei den akuten Salmonellosen

Verhalten der Leukozyten unter antibiotischer Behandlung bei 39 an Typhus abdominalis erkrankten Patienten (pro mm³).

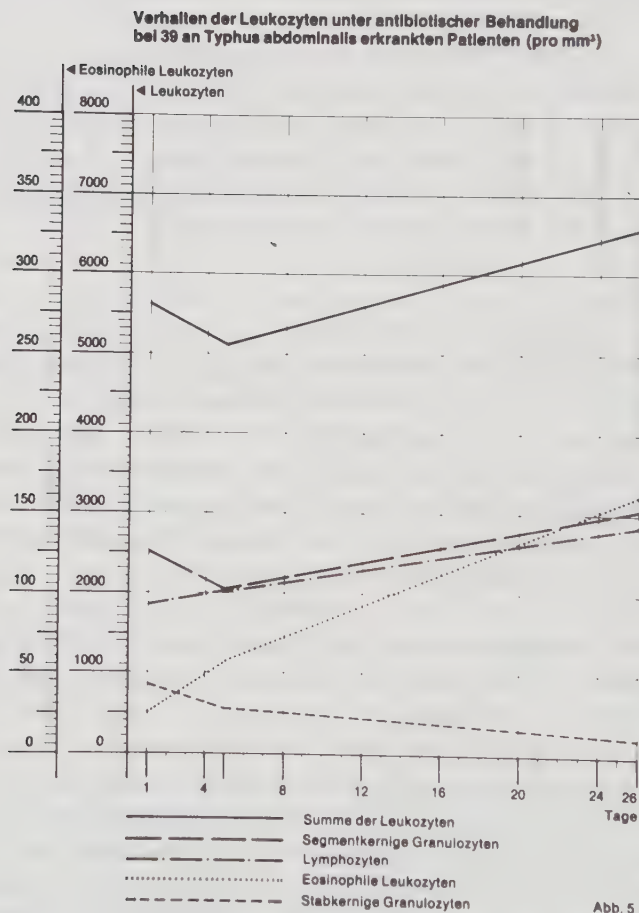


Abb. 5

Verhalten der Leukozyten unter antibiotischer Behandlung bei 16 an Paratyphus A B C erkrankten Patienten (pro mm^3).

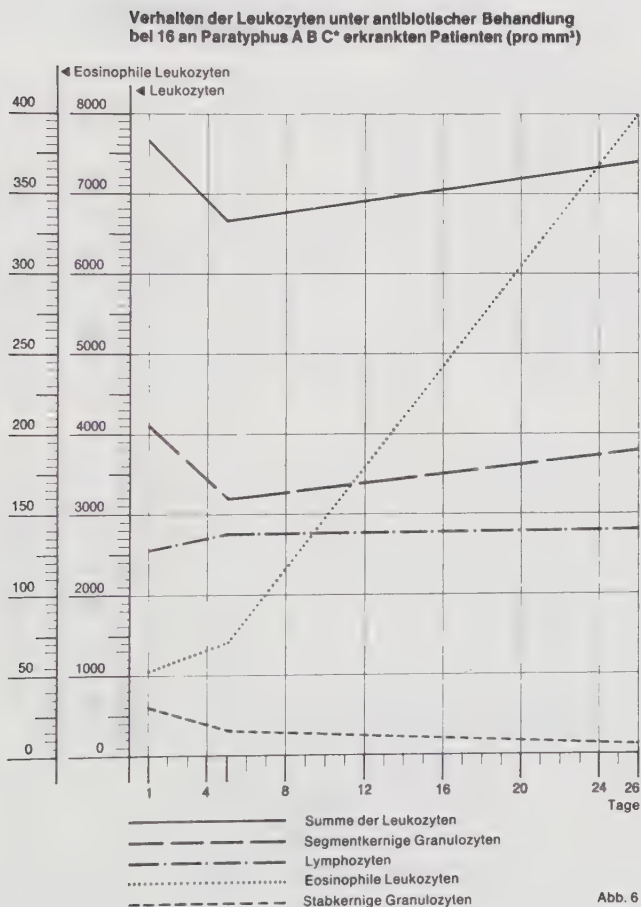


Abb. 6

Verhalten der Leukozyten unter antibiotischer Behandlung bei 25 an Gastroenteritis salmonellosa erkrankten Patienten (pro mm^3).

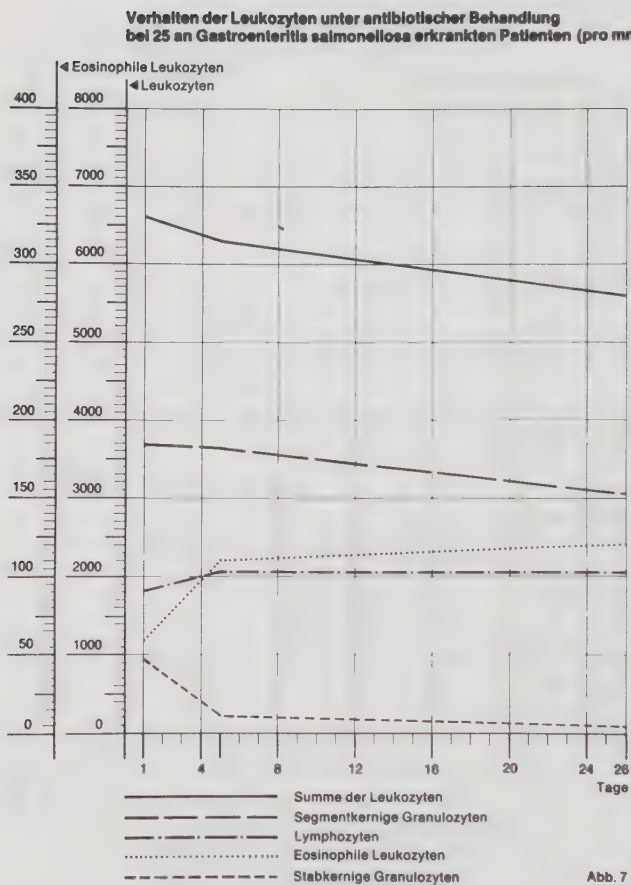


Abb. 7

Typhus abdominalis, Paratyphus und Gastroenteritis salmonellosa bestand nicht. (P größer als 0,05 Tabelle 10)

Die Gesamtleukozytenzahlen lagen mit Werten zwischen 5000 und 7000 mm^3 bei allen drei Gruppen im unteren Normbereich. Nur in den wenigsten Fällen wurden leukopenische Werte unter 4000 Leukozyten/ mm^3 erreicht: Beim Typhus abdominalis wurde am 1. stationären Krankheitstag in 19,5 %, am 5. Krankheitstag in 32,4 % und am 26. Krankheitstag in 2,5 % eine Leukopenie beobachtet. Beim Paratyphus am 1. stationären Krankheitstag in 25 %, am 5. und 26. Krankheitstag in weniger als 10 % und bei den gastroenteritischen Salmonellosen durchschnittlich nur bei jedem 16. Patienten während des gesamten Klinikaufenthaltes (Tabelle 9). KENKEL untersuchte 1967 anlässlich einer Typhusepidemie 45 Patienten, SCHULTIS 1966 351 Patienten. Sie gaben zu Beginn des stationären Aufenthaltes mittlere Granulozytenwerte um 6000 pro mm^3 an. Auch sie beobachteten nur in etwa 10 - 20 % der Fälle leukopenische Werte unter 4000 pro mm^3 .

Am 5. Tag der stationären Behandlung ließ sich der Unterschied der Leukozytenmittelwerte von Patienten mit Typhus abdominalis gegenüber denen mit Paratyphus bzw. Gastroenteritis salmonellosa statistisch sichern. P war kleiner als 0,05 (Tabelle 10).

Am 26. Krankheitstag konnte statistisch ein Unterschied zwischen den Leukozytenwerten beim Typhus abdominalis und Paratyphus festgestellt werden (P kleiner als 0,05 Tabelle 10). Eine nur zwei bis drei Tage anhaltende Leukozytose zu Beginn der Erkrankung - wie sie in den meisten Übersichtsarbeiten und Lehrbüchern beschrieben wird und bei den Gastroenteritiden nahezu obligatorisch sein soll - konnte in diesem Krankengut nur bei etwa 10 % aller Patienten gefunden werden (Tabelle 9). Diese Diskrepanz könnte durch die relativ große Zeitspanne zwischen Krankheitsbeginn und Klinikaufnahme zu erklären sein, da eine möglicherweise kurzdauernde passagere Leukozytose zu Beginn der Erkrankung hier nicht erfaßt werden konnte.

Die segmentkernigen Granulozytenzahlen (Tabelle 7, 8, 9) waren bei Patienten mit Typhus abdominalis mit einem Anteil von 45 % gegenüber den Paratyphus- bzw. gastroenteritischen Erkrankungen leicht erniedrigt. Sie lagen beim Paratyphus und bei Gastroenteritis salmonellosa mit 48 % (Paratyphus) und 58 % (gastroenteritis salmonellosa) im noch unteren Normbereich. Eine Vermehrung der segmentkernigen Granulozyten (Normalwerte Tabelle 8) fand sich in den wenigsten Fällen. Der prozentuale Anteil der segmentkernigen Granulozyten lag mit 22 % in der Gruppe III weitaus höher als bei den typhösen Salmonellosen.

Die segmentkernigen Granulozyten unterschieden sich beim Typhus abdominalis und der Gastroenteritis salmonellosa am 1., 5. und 26. stationären Krankheitstag signifikant (P kleiner 0,05). Die Granulozytenzahlen beim Paratyphus und Gastroenteritis salmonellosa zeigten lediglich ab 5. Krankheitstag eine Signifikanz mit P kleiner 0,05. Ansonsten ergaben sich statistisch keine signifikanten Unterschiede.

Eine mäßige bzw. starke Linksverschiebung der stäbchenkernigen Granulozyten zwischen 8 und 40 % wurde bei den Paratyphuserkrankungen in weniger als der Hälfte, beim Typhus abdominalis und bei Gastroenteritis salmonellosa in mehr als 60 % zu Beginn des Klinikaufenthaltes beobachtet. Im Mittel lagen die stäbchenkernigen Granulozytenwerte bei allen drei Krankheitsgruppen um 12 % und deuten damit auf eine mäßige Linksverschiebung im Differentialblutbild hin (Tabelle 7, 8, 9).

Die Linksverschiebung war beim Paratyphus am schwächsten ausgeprägt: in den Gruppen II und III kehrte der Anteil der stäbchenkernigen Granulozyten schneller zur Norm zurück als in der Gruppe I (Abb. 5, 6, 7). Dieses Ergebnis stimmt mit GERMEYER 1963 überein, wonach das Symptom der Linksverschiebung zwar häufig ist, aber keineswegs - wie GRIMKE 1960 und KENKERT 1967 beschrieben - stark ausgeprägt und nahezu immer vorkommt.

Am 1. Tag der stationären Klinikaufnahme fand sich bei etwa 70 % aller an einer akuten Salmonellose erkrankten Patienten eine Aneosinophilie. Obwohl nach HOERTING 1968 der Nachweis auch nur eines einzigen Eosinophilen im Blut zu Beginn der Erkrankung gegen die Diagnose eines Typhus abdominalis sprechen soll, konnten wir am ersten stationären Krankheitstag im Durchschnitt bei etwa 30 % der Patienten eosinophile Leukozyten im peripheren Blut nachweisen.

Die mittlere Eosinophilenzahl war beim Typhus abdominalis mit 0,04 % gegenüber den Paratyphuserkrankungen mit 0,69 % und den übrigen Salmonellosen mit 0,88 % am niedrigsten. Diese Werte entsprechen auch den Ergebnissen anderer Statistiken (GERMER 1963, KENKEI 1967, SCHULTIS 1966), wonach eine Aneosinophilie zwar häufig, aber nicht immer vorhanden zu sein braucht. Die Zahl der Eosinophilen im Blut soll nach diesen Autoren stark vermindert sein, es können aber auch im akuten Stadium Eosinophile im Blut gefunden werden (OECHSLIN 1967).

Eine relative Lymphopenie ließ sich während des akuten Stadiums nur in 10 bis 20 % aller Fälle ermitteln. Eine absolute Lymphopenie wurde bei keinem der Patienten beobachtet. Dagegen bestand bei etwa 30 bis 50 % aller Patienten eine Lymphozytose am 5. Tag nach stationärer Aufnahme (akutes Stadium). Ursache der in diesem Krankheitsgut nur selten beobachteten Lymphopenie könnte wiederum die erst mehrere Tage nach Krankheitsbeginn erfolgte Klinikeinweisung sein. Dafür spricht auch der Anstieg der Lymphozytenwerte (Mittelwert) im Verlauf der Erkrankung (Abb. 5, 6, 7). Wie Tabelle 10 zeigt, konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Lymphozyten zwischen den einzelnen Krankheitsgruppen festgestellt werden. Dieses Ergebnis zeigt damit die nur geringe differentialdiagnostische Bedeutung der Lymphozytenwerte innerhalb der einzelnen Salmonellosen auf.

Zusammenfassend lassen sich aus unserem Krankheitsgut folgende Veränderungen des weißen Blutbildes festlegen:

1. Die Gesamtleukozytenzahlen bewegen sich im unteren Normbereich, eine Leukopenie mit Werten von unter 4000 Leukozyten/mm³ ist

äußerst selten, eine Leukozytose konnte - wahrscheinlich wegen der erst mehrere Tage nach Krankheitsbeginn erfolgten Klinik-einweisung - nur in etwa jedem 10. Falle nachgewiesen werden.

2. Eine Linksverschiebung wird in mehr als der Hälfte aller an einer akuten Salmonellose erkrankten Patienten deutlich, sie ist jedoch selten sehr stark ausgeprägt.
3. Die eosinophilen Granulozyten sind stark vermindert. Der Nachweis von Eosinophilen im peripheren Blut - besonders während des akuten Schubes - gelingt häufiger als bisher angenommen wurde. Er schließt die Diagnose eines Typhus abdominalis nicht aus.
4. Die Lymphozyten steigen im Verlauf der Erkrankung an. Eine Lymphozytose ist häufiger als eine Lymphopenie während der akuten Erkrankung.
5. Aufgrund mangelnder Signifikanz kann das weiße Blutbild nur mit Einschränkung als differentialdiagnostisches Kriterium der einzelnen Salmonellosen dienen.

Läßt man die Ergebnisse des 26. Krankheitstages unberücksichtigt, an dem die akuten Krankheitserscheinungen in der Regel bei allen Patienten abgeklungen waren, so ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Krankheitsbildern des Paratyphus und der Gastroenteritis salmonellosa nur hinsichtlich der segmentkernigen und eosinophilen Granulozyten. Demgegenüber ließen sich bei Typhus- und Paratyphuserkrankten bezüglich des weißen Blutbildes nahezu immer signifikante Unterschiede feststellen, gleichfalls bei an Typhus abdominalis und Gastroenteritis salmonellosa erkrankten Patienten. KENKEI, 1967 wies darauf hin, daß das weiße Blutbild bei Typhus abdominalis sich in keiner Weise von anderen infektiös-toxischen Krankheitsbildern unterscheidet und trotz antibiotischer Behandlung den gesetzmäßigen Leukozytenbewegungen von SCHILLING 1933 entspricht. Wichtig ist dabei jedoch immer der Zeitpunkt der Blutentnahme im Krankheitsablauf, da das Blutbild sich im Verlauf der Erkrankung stark ändert.

Von den in den Tabellen 7, 8, 9 aufgeführten Serumlaborbefunden hat nur die SGOT eine besondere differentialdiagnostische Bedeutung. Alle übrigen pathologischen Laborbefunde, so des Kaliums, Natriums, Kreatinins, Harnstoffes, Bilirubins, Gesamteiweißes haben nur symptomatische Aussagekraft. Der Kalium- und Natriumgehalt im Serum lag im Durchschnitt bei allen an einer akuten Salmonellose erkrankten Patienten im unteren Normbereich zwischen 3,8 bis 4,1 mval/l (Kalium) bzw. 130 bis 142 mval/l (Natrium). Eine Hyponkaliämie war mit 36 % bei Typhus abdominalis am häufigsten, bei Paratyphus mit 16 % bzw. den Enteritiden mit 18 % wesentlich seltener, (exakte Werte siehe Tabelle 7, 8, 9). Die Ursache der erniedrigten Serumelektrolyte ist unterschiedlich. Sie liegt vor allem in den gehäuften Durchfällen und dem damit verbundenen Elektrolytverlust bei gleichzeitiger Dehydratation (WEISS 1969).

Tabelle 10 zeigt, daß trotz der teilweise starken Differenz der Serumwerte von Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin und Gesamteiweiß bei den drei Krankheitsgruppen keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden können.

Ein wichtiger diagnostischer Parameter ist dagegen die SGOT. So ergab der histologische Befund eines Leberpunktionszylinders bei einem Jungen, der sich mit Paratyphus B-Bakterien infiziert hatte, das histologische Bild einer parainfektösen Hepatitis. Sowohl SGOT als auch SGPT waren auf mehr als 40 mU/ml im Serum angestiegen. Im Mittel war die SGOT zwischen 15 und 23 mU/ml im Serum leicht erhöht. Beim Typhus abdominalis fand sich eine erhöhte SGOT-Konzentration in nahezu allen Fällen, bei den Paratyphus-Patienten in 60 % und bei den Gastroenteritiden in 25 % der Fälle.

Am ersten stationären Krankheitstag verhielten sich die Werte für SGOT bei Typhus abdominalis und Enteritis salmonellosa signifikant unterschiedlich.

Eine Erhöhung der SGOT bei Typhus abdominalis ist nach KENKEL 1967 und KREUTZ 1966 auf eine nekrotisierende Leberzellschädigung im Verlaufe der Erkrankung zurückzuführen.

KENKEL 1967 und WEBER 1965 fanden gleichzeitig bei 50 % aller Typhus abdominalis-Infektionen eine Mitbeteiligung des Pankreas. Kennzeichnend dafür ist der Anstieg der Pankreaslipase bzw. der Amylase im Serum.

Im vorliegenden Krankenut entwickelte sich bei einer 15-jährigen Patientin, die mit *Salmonella enteritidis* infiziert war, fünf Tage nach Klinikaufnahme das Bild einer akuten Pankreatitis. Die Amylasewerte stiegen im Serum auf 582 Somogyi-Einheiten (Normalwert: 60 - 180 S.E.).

Da Amylase-Bestimmungen routinemäßig nicht bei allen Patienten durchgeführt worden waren, mußte auf eine statistische Auswertung dieses Parameters verzichtet werden.

Ergebnisse der Auswertung der Urinbefunde (Tabelle 9 a):

Sämtliche Urine waren auf Eiweißgehalt, Zucker, Bilirubin, Urobilinogen untersucht worden. Außerdem lagen Sedimentbefunde und die Ergebnisse der Diazo-Reaktion vor. Im folgenden wird über die Bedeutung der Eiweißausscheidung, des Urobilinogens und der Diazo-Probe berichtet.

Eine Proteinurie - als pathologisch wurden ausschließlich quantitativ bestimmte Werte über 10 mg% entsprechend 0,1 % angesehen - von mehr als 10 mg% fanden wir mit 88 % bei Patienten mit Typhus abdominalis häufiger als bei den Gastroenteritiden (64 %) bzw. den Paratyphus-Erkrankungen (47 %). Die Proteinurie war in der Regel geringgradig mit Werten zwischen 0,1 und 2 %.

Die Urobilinogen-Probe (qualitative Bestimmung) fiel bei 28 % der Patienten in der Gruppe I und 31 % in der Gruppe II und bei 17 % in der Gruppe III sowohl in der Wärme als auch in der Kälte positiv aus. Die erhöhten Werte reichen von schwach positiv bis stark positiv.

Die Diazo-Probe wird von vielen Autoren (GRINKE 1969, HOFRING 1968) als wichtiges Hilfsmittel bei der Diagnose typhöser Salmonellen angegeben und in etwa 40 - 70 % positiv gefunden. Im vorliegenden Krankengut fand sich diese Untersuchung bei typhösen Krankheitsbildern in weniger als 50 % und bei enteritischen Verläufen in nur 18 % positiv.

Im Zusammenhang mit dem klinischen Bild und dem Urinstatus konnten wir bei den Untersuchungen in keinem Falle eine infektiös-toxische Nierenschädigung mit großer Proteinurie, pathologischem Sedimentbefund sowie deutlicher klinischer Symptomatik finden.

c) Krankheitsverlauf, Salmonellenausscheider-, Komplikations- und Letalitätsraten

Wie eingangs bereits erwähnt, wird allgemein *Salmonella typhi* und den Typen *Salmonella Paratyphus A*, *B* und *C* ein typhöses Krankheitsbild, den übrigen Salmonellen hingegen ein gastroenteritisches Bild zugeschrieben.

Statistiken von SAPHRA 1954 mit einem Untersuchungsgut von 7779 Patienten und GERMER 1963, HUMBERT 1960 mit 308 Fällen sowie MANNWEILER 1957 mit 1780 Patienten haben gezeigt, daß grundsätzlich jede Salmonellenart typhöse, gastroenteritische und septische Krankheitsbilder verursachen kann. SAPHRA beobachtete bei 349 *Paratyphus B*- Infektionen in 37 % ein enteritisches und in 40,3 % ein typhöses Krankheitsbild. Nur 5,4 % bot das Bild einer septischen Allgemeininfektion. HUMBERT fand demgegenüber bei 112 Salmonelleninfektionen in 74 % einen typhösen, in 17 % einen gastroenteritischen und in 3,2 % einen "blandem" symptomarmen Verlauf. *Salmonella typhi* rief in 77 % ein typhöses, in 4 % ein gastroenteritisches und in 10 % ein symptomatenfreies "blandes" Bild hervor. In seltenen Fällen wurde auch bei gastroenteritischen Salmonellen, besonders häufig bei *Salmonella panama*, in 16,7 % und *Salmonella cholerae suis* in 48 % ein typhöser Verlauf beobachtet (MANNWEILER 1957, SAPHRA 1957).

Salmonella cholerae suis nimmt innerhalb der gastroenteritischen Salmonellosen insofern eine Sonderstellung ein, als sie dreimal häufiger ein typhöses als ein gastroenteritisches Bild hervorruft und die Letalität mit 20,3% extrem hoch ist (SAPHRA 1957).

Im hier untersuchten Krankheitsgut fanden wir übereinstimmend mit diesen Beobachtungen bei den Gastroenteritiden in 8% ein typhöses Krankheitsbild (Tabelle 13). In 65% verlief das von enteritischen Salmonellosen hervorgerufene Krankheitsbild mit typisch enteritischer Symptomatik und in 27% war das klinische Bild "blande und symptomarm". Zu einer Verlaufsform ohne schwerwiegende Krankheitserscheinung neigen besonders solche Patienten, die an *Salmonella typhi murium* erkrankt waren, während *Salmonella* "Gärtner" im allgemeinen ein typisch gastroenteritisches Bild bewirkt.

Eine Salmonellasepsis wurde bei den Gastroenteritiden-Verläufen niemals beobachtet, obwohl in 4 Fällen Salmonellen im Blut nachgewiesen wurden (Tabelle 15) und der Blutnachweis nach HOERTING für eine beginnende Sepsis sprechen soll.

Während in einigen Lehrbüchern (JAWETZ 1963) das Vorkommen von enteritischen Salmonellen im Blut überhaupt nicht beschrieben wird oder als außerordentliche Seltenheit gewertet wird (KOTHLER 1964), lassen unsere Beobachtungen in Übereinstimmung mit SCHMUTZINGER 1963, der ebenfalls gastroenteritische Salmonellen im Blut nachweisen konnte, auf ein häufigeres Auftreten einer Bakteriämie schließen.

Die Komplikations-, Ausscheider- und Letalitätsraten (Tabelle 12, 13) zeigen, daß das klinische Bild der Enteritis salmonellosa keineswegs harmlos zu bewerten ist. Die Komplikationshäufigkeit und das Ausscheidertum liegen mit 16% weit höher als bei den typhösen Salmonellosen (Tabelle 12). BRODHAGT 1963, MAC CREADY 1957, SAPHRA 1957 bestätigen eine hohe Komplikationsrate und weisen besonders auf *Salmonella cholerae suis*, *Salmonella enteritidis* und auf *Salmonella panama* hin, die nahezu immer schwere Krankheitsverläufe verursachen. 16% der an einer Enteritis salmonellosa erkrankten Patienten schieden zum Zeit-

punkt der Entlassung noch Keime im Stuhl aus (Tabelle 13). Nachuntersuchungen haben jedoch ergeben, daß die meisten dieser Patienten Rekonvaleszenz-Ausscheider sind. Die Ausscheidung im Stuhl stellte sich spontan und ohne Therapie ein. Lediglich bei einem Patienten wurde auch 3 Monate nach akutem Krankheitsbeginn eine weiterbestehende gastroenteritische Salmonella-Ausscheidung nachgewiesen.

Eine längere Zeit anhaltende Rekonvaleszenz-Ausscheidung soll bei den gastroenteritischen Salmonellosen oft zu beobachten sein (GERMER 1963, MAC CREADY 1957).

Bei den von Salmonella typhi und Salmonella paratyphi hervorgerufenen Salmonellosen verliefen 60% unter dem typhischen Bild eines Typhus abdominalis. Bei 7,7% (Typhus abdominalis) bzw. 30% (Paratyphus) herrschte ein gastroenteritisches Krankheitsbild vor (Tabelle 13). Symptomarme Bilder vom Typ des Typhus "ambulatorius" wurden in einem sehr hohen Prozentsatz diagnostiziert.

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Beobachtungen von GERMER 1963, GRUNKE 1969 und SCHULTIS 1966, die gerade bei den typhösen Salmonellosen symptomarme und komplikationslose Verläufe beschrieben haben. Dieses Verhalten wird im allgemeinen auf eine Vorbehandlung mit Antibiotika, insbesondere Chloramphenicol oder die orale Schutzimpfung zurückgeführt.

Mehr als 60% aller Patienten waren mit Antibiotika vorbehandelt worden. Der Verlauf der Erkrankung wurde dadurch entscheidend beeinflußt. So waren bei diesen Patienten die Verläufe fast immer komplikationsfrei und leicht (Tabelle 17). Beim Typhus abdominalis und den Paratyphus-Erkrankungen werden gegenwärtig Komplikationsraten zwischen 1 und 5%, Letalitätszahlen um 1%, Rezidivquoten von 13 bis 20% und Ausscheiderquoten von 3 bis 6% angegeben (GERMER 1963, HERRING 1969, SCHULTIS 1966). Unter den Komplikationen steht die Darmblutung bzw. Perforation nicht mehr im Vordergrund. Herz-Kreislaufversagen sowie akute Entzündungen der Gallenwege haben diese abgelöst. Im vorlie-

tenden Kollektiv lagen Rezidiv-, Letalitäts- und Ausscheidungsquoten bei den typhösen Salmonellosen erheblich unter den in der Literatur beschriebenen Vergleichswerten. Hierbei ist besonders die niedrigere Rezidivquote von 10,2% beim Typhus abdominalis bzw. 6% beim Paratyphus (Literaturangaben zwischen 13 bis 20%) erwähnenswert. Hervorzuheben ist besonders ein fehlendes Ausscheidertum beim Typhus abdominalis sowie die Tatsache, daß seit 1961 von 100 behandelten Fällen kein Patient mehr an einer Salmonellose verstarb.

4. Therapie

Alle an einer akuten Salmonellose erkrankten Patienten wurden in den Jahren 1961-1970 mit Chloramphenicol (Tabelle 16) behandelt. Nur ein an Typhus abdominalis erkrankter Patient hatte bereits während der ambulanten hausärztlichen Behandlung eine ausreichende Behandlung mit Chloramphenicol erhalten.

Die antibiotische Therapie wurde bei typhösen Krankheitsbildern am ersten Tag mit einer Anfangsdosis von 1 bis 1,5 g Chloramphenicol begonnen. Am zweiten Behandlungstag wurde die Dosis auf 2 g pro 24 Stunden und ab dritten Tag auf 3 g pro 24 Stunden erhöht. Die Dauer der Behandlung erstreckte sich bei den typhösen Salmonellosen im Mittel über 14 Tage, bei den gastroenteritischen über 13 Tage und richtete sich hauptsächlich nach der Keimfreiheit im Stuhl, dem fieberfreien Intervall sowie der gesamten klinischen Symptomatik. Eine Gesamtdosis von 50 g wurde in keinem Falle überschritten. Die durchschnittliche Gesamtdosis an Chloramphenicol war beim Typhus abdominalis mit 26 g im Mittel am höchsten, mit 24 g bei Paratyphus nur wenig niedriger, bei Enteritis salmonellosa mit 20 g wesentlich geringer. Chloramphenicol wurde bei Patienten mit Paratyphus bzw. Enteritis salmonellosa überwiegend (ca. 80%) oral verabreicht, beim Typhus abdominalis dagegen in 55% intravenös und in 42,5% (ein Patient = 2,5% blieb antibiotisch unbehandelt) oral. Bei 18% der an Typhus abdominalis Erkrankten (7 Patienten) wurde zusätzlich eine Behandlung mit anderen Antibiotika durchgeführt, da entweder

nach Bakterien im Stuhl nachgewiesen worden waren oder ein Rezidiv bzw. ein neuer Ficherschub eingetreten war. Von diesen 7 Patienten wurden 5 erfolgreich mit 3 Millionen I.U. Penicillin - G pro die und je 1 Patient mit Ampicillin (5 g pro die) bzw. erneut mit Chloramphenicol (die Gesamtdosis von 30 g war noch nicht erreicht) behandelt.

Unter den Paratyphus-Erkrankten wurde sowohl mit Penicillin (3 Millionen Penicillin - G / die über 12 Tage bei 3 Patienten) als auch mit Chloramphenicol (2,5 g / die über 12 Tage bei 3 Patienten) Bakterienfreiheit erzielt.

Vier Patienten mit Gastroenteritis salmonellosa Infektionen mußten mit noch positiven Bakteriennachweis im Stuhl entlassen werden, nachdem eine Behandlung mit Chloramphenicol, Ampicillin oder mit Sulpramycin ohne Erfolg durchgeführt worden war (Tabelle 16). Alle vier Patienten hatten jedoch bei einer Nachuntersuchung etwa 3 Wochen später keinen positiven Stuhlbefund mehr.

Chloramphenicol gilt auch heute noch nach Auffassung der meisten Autoren (ALTYANDER 1968, GERMETZ 1963, HADORN 1963, HERTNTZ 1966, KUSCHINSKY 1970, WOODWARD 1964) als Mittel der Wahl bei der Behandlung der akuten Typhuserkrankungen. In "einschleichender" Dosierung, über zwei bis drei Tage bis zu einer Tagesdosis von 3 g über etwa 14 Tage wurden im vorliegenden Kollektiv keine toxischen Nebenwirkungen auf das bluthildende System festgestellt. Das berichten auch BURV 1966, KENKIN 1967, SCHULTS 1966, WOODWARD 1964, in vergleichbaren Studien. Nach KRIST 1966 kann Chloramphenicol bei 1% aller Behandlungsfälle ein allergisches Arzneimittalexanthem hervorrufen.

Zu hohe Anfangsdosen von Chloramphenicol können in Einzelfällen zu Herxheimer'scher-Reaktion führen. Toxische Nebenwirkungen auf das hämatopoetische System wie anastische Anämie, isolierte Thrombozytopenie, Panzytopenie und Agranulozytose können in einer Häufigkeit von 1 : 1.000 bis 1 : 100.000 vorkommen und letal enden. Trotz und wegen dieser seltenen Nebenwirkungen ist Chloramphenicol zur Zeit nur bei Typhus und Paratyphus indiziert. Andere Infektionskrankheiten sollten nicht mit Chloramphenicol

behandelt werden. Da die meisten Keime auch gegenüber anderen Antibiotika empfindlich sind, ergibt sich dazu auch keine begründbare Notwendigkeit.

Chloramphenicol 1948 von WOODWARD in die Therapie der typhösen Salmonellosen eingeführt, hat das Krankheitsbild vor allem im Sinne leichter Verlaufsformen sowie einer Senkung der Letalität- und Komplikationsraten beeinflusst (DOERR 1957, SCHULTIS 1966). Die Wirksamkeit bakterizider Antibiotika bei Typhus abdominalis wie Penicillin in hohen Dosen sowie das halbsynthetische Ampicillin ist umstritten (Sanders 1965, STILLE 1964, WTEK 1968, COLTINS 1970). Vergleichende Untersuchungen zwischen Chloramphenicol und Ampicillin haben entweder eine signifikante Überlegenheit des Chloramphenicols (SANDERS 1965) in der Therapie des Typhus abdominalis, höchstens aber gleich gute Erfolge der anderen Antibiotika gezeigt. Die Entfieberung beispielsweise wurde bei der Behandlung mit Ampicillin erst zu einem späteren Zeitpunkt beobachtet als nach Chloramphenicol (STILLE 1964, IWAYDAH 1964). Neben Ampicillin ist in jüngerer Zeit das Kombinationspräparat Trimethoprim und Sulfamethoxazol zur Therapie des Typhus abdominalis vorgeschlagen worden.

Vergleichende Untersuchungen von AKINKUGBE 1968, der 6 Patienten mit diesem Chemotherapeutikum und 4 Patienten mit Chloramphenicol behandelte haben bisher keine Unterschiede in Komplikationsraten, Dauerausscheiderquoten und Krankheitsdauer ergeben. Als Vorteil gegenüber Chloramphenicol wurde vor allem die geringere Toxizität dieses Chemotherapeutikums und eine schnellere Entfieberung angesehen. Auf Grund der niedrigen Fallzahlen und der statistisch nicht eindeutig gesicherten Überlegenheit dieses Kombinationspräparates gegenüber Chloramphenicol ist eine eindeutige Aussage zum gegenwärtigen Zeitpunkt schwierig.

Die Therapie der gastroenteritischen Salmonellosen wird sich vor allem an der aktuellen Symptomatik orientieren müssen (GERMER 1963, SCHMUTZINGER 1969). Im Vordergrund der Symptomatik steht die akute Diarrhoe, wobei es zu einem erheblichen Flüssigkeitsverlust kommen kann. Es empfiehlt sich deshalb eine strenge

Diät bis zum Stillstand der Diarrhoen mit ungesüßtem schwarzen Tee und geriebenen rohen Äpfeln etwa 1 kg pro die. Gleichzeitig soll Wasser und Elektrolythaushalt kontrolliert und ggf. korrigiert werden. Obwohl - wie SCHMUTZINGER 1969 zeigte - die Therapie der gastroenteritischen Salmonellosen mit Chloramphenicol, Colistin, Ampicillin oder auch Kombinationen von Sulfonamiden und Penicillin den Krankheitsverlauf dieser Salmonellosen nicht entscheidend beeinflussen kann, und das typische Krankheitsbild auch ohne antibiotische Therapie innerhalb weniger Tage abklingt, gaben wir doch in jedem Falle Chloramphenicol, insbesondere auch deshalb, weil die Zahl der Ausscheider reduziert werden soll (SIMON und STILLE 1964).

5. Resistenzlage

Die Auswertung der Antibiogramme bei 80 an einer akuten Salmonellose erkrankten Patienten ergab in keinem Falle eine Resistenz gegenüber Chloramphenicol. Dieses Resultat steht im Widerspruch zu anderen Untersuchern (ANDERSON 1965, KRECH 1967, MONDE 1966), die in jüngerer Zeit eine wachsende Resistenz der Salmonellen gegenüber Chloramphenicol und Ampicillin nachweisen konnten. So fanden MONDE in der Schweiz unter 78 Salmonellastämmen fünf, die gegenüber Chloramphenicol resistent waren, alle übrigen Salmonellen jedoch weitaus häufiger. Die gastroenteritischen Salmonellen waren dem Ampicillin gegenüber weniger resistent (3 von 300 bildeten Resistenz aus).

6. Schutzimpfungen

Die häufigste gesicherte Infektionsquelle beim Typhus abdominalis war die Laborinfektion. Jедiglich drei dieser Patienten waren mit Typhoral geimpft. Bei einem dieser etwa 1 Jahr vor Ausbruch der Erkrankung immunisierten Patienten entwickelte sich am 12. Tag nach Krankheitsbeginn eine massive Darmblutung. Die anderen beiden unterschieden sich jedoch hinsichtlich des Krankheitsverlaufes, der Dauerausscheider und Rezidivraten in keiner Weise von den Ungeimpften.

Die Wirksamkeit parenteraler inaktiver und oraler Typhusvakzine ist immer noch umstritten (CROSNIER 1964, CVJETANOVIC 1964, RAETTIG 1964, COLLINS 1970, WACHTEL 1970).

HOERING 1968 stellt die Typhusschutzimpfung als einen "historisch gewordenen Irrtum der wissenschaftlichen Medizin" nach seinen Erfahrungen in Frage. COLLINS 1970 wies in Tierversuchen die Wirkungslosigkeit inaktiver Typhus-Bakterien nach. Umfangreiche Statistiken in Feldversuchen in der UdSSR 1962-1963, in Jugoslawien 1960-1963, in Polen 1961-1963, in British-Guiana 1960-1963 und auch in Deutschland 1945-1967 haben dagegen eine Wirksamkeit inaktiver Impfstoffe herausgestellt (CVJETANOVIC 1964, HEJFEC 1966, ASCHROFF 1967).

Nach oraler Impfung ließ sich eine signifikante Senkung der Salmonella-Neuerkrankung um das Fünffache nachweisen (RAETTIG 1964). Die orale Schutzimpfung soll sich gegenüber der parenteralen durch ein Fehlen von Nebenwirkungen und Kontraindikationen, durch ein großes Breitenspektrum (z.B. auch gegen gastroenteritische Keime), und durch eine Senkung der Morbiditätszahlen auszeichnen. Gleichzeitig besteht die gefahrlose Möglichkeit der Inkubationsprophylaxe (RAETTIG 1964 und WACHTEL 1970).

7. Dauerausscheider

Als Ausscheider im Sinne des Bundesseuchengesetzes (LEHNERT 1969 Veröffentlichungen des stat. hessischen Landesamtes) gilt eine Person, die Krankheitserreger dauernd oder zeitweise ausscheidet, ohne selbst krank oder krankheitsverdächtig zu sein.

Als echte Dauerausscheider im Sinne der Definition kamen im vorliegenden Krankheitsgut 20 Patienten in Betracht. Bei 7 Patienten lag eine Stuhlausscheidung von *Salmonella typhi*, bei 8 Patienten eine von *Salmonella paratyphi B* und bei 5 Patienten eine von gastroenteritischen Salmonellen vor (Tabelle 18).

Bei 14 der 15 typhösen Salmonellenausscheidern konnten röntgenologisch Konkremente in der Gallenblase nachgewiesen werden. Bei einem Patienten ergab die Röntgenuntersuchung lediglich den Verdacht einer Cholelithiasis, da bei einem intravenösen

Cholecvstogramm sich die Gallenblase nicht darstellte. Fünf von sieben typhösen Salmonellenausscheidern wurden operativ saniert. Zwei Patienten konnten trotz operativer Therapie nicht von ihrem Dauerausscheidertum befreit werden. Auch nach Entfernung der Gallenblase wurden Gallensteine in hepatischen Gallengängen röntgenologisch nachgewiesen. Bei sieben Patienten unternahmen wir Sanierungsversuche mit Medikamenten: Nach dreimaliger Stuhl- und Duodenal-Sondenuntersuchung war ein erster Behandlungsversuch mit 3 g Binotal über 15 Tage bei allen sieben Patienten ohne Erfolg. Drei dieser sieben Patienten wurden bei einer zweiten Behandlungsperiode mit 5 g Ampicillin pro Tag über 9 Tage behandelt. Bei einem Patient stellte sich ein Behandlungserfolg mit keimfreiem Stuhl ein. Eine dritte Behandlungskur bei zwei von diesen sieben Patienten mit 20 Millionen E Penicillin täglich über 1 Woche zeigte keinen Erfolg, so daß noch immer Keime im Stuhl nachgewiesen werden konnten (Tabelle 18).

Zwei der fünf gastroenteritischen Bakterienausscheidern wurden operativ durch Entfernung der Gallenblase erfolgreich saniert. Bei einem Patienten war wenige Tage nach der stationären Aufnahme die Bakterienausscheidung spontan verschwunden. Eine Patientin, die sich mit Salmonella BRESIAU infiziert hatte, wurde mit 20 Millionen E Penicillin - G über 7 Tage erfolglos behandelt. Bei einem weiteren Patienten konnte nach drei vergeblichen Behandlungsversuchen mit Chloramphenicol, Ampicillin und Penicillin ein bakterienfreier Stuhl nach einer erneuten Therapie mit 3 g Chloramphenicol über weitere 15 Tage eine Keimfreiheit im Stuhl erzielt werden (Tabelle 18a).

Das durchschnittliche Alter der typhösen Dauerausscheider lag mit 55 Jahren deutlich über dem durchschnittlichen Alter der enteritischen Salmonellen Dauerausscheider (Tabelle 18). Das Geschlechtsverhältnis war mit 11 (weiblich) zu 4 (männlich) bei den typhösen bzw. 4 (weiblich) zu 1 (männlich) bei den gastroenteritischen Salmonellenausscheidern nahezu identisch.

Wie aus Tabelle 15 hervorgeht, ist eine medikamentöse Therapie mit bakteriziden Antibiotika in allen Fällen, in denen Gallenblaseninfektionen bei Cholelithiasis vorliegt, wirkungslos. Das gleiche zeigten schon KNOTHE 1964, CHRISTIE 1966, PERKINS 1966, WHITBY 1964 in ihren Untersuchungen, als sie bei etwa 90% aller Salmonellenausscheider eine Cholelithiasis nachwiesen. Nur 10% aller Ausscheider haben steinfreie Gallenblasen mit positiver Cholecystographie.

Alle Behandlungen bei Salmonellenausscheidern mit erkrankter Gallenblase, die mit hohen Dosen Penicillin oder Ampicillin durchgeführt worden waren, verliefen negativ. Lediglich bei Patienten mit steinfreier Gallenblase und positiver Cholecystographie hatte die medikamentöse Therapie mit hohen Dosen Penicillin oder auch Ampicillin Erfolg.

RAMBERG 1968 berichtet demgegenüber von einer Erfolgsquote von mehr als 70% auch bei positiven Gallenblasenbefund. Sie behandelten mit Ampicillin in einer Dosis von 10 g / die in Kombination mit Probenecid.

Als erfolgversprechendste Behandlungsmethode zur Sanierung eines Dauerausscheiders mit Cholelithiasis wird zur Zeit die von KLOST und KNOTHE 1964 erstmals angegebene chirurgische sogenannte "Kombinationsmethode" angesehen. Bei dieser Methode wird die Cholecystektomie gleichzeitig mit der Gabe hoher Dosen Penicillin durchgeführt. Über gleichartige Erfolgsquoten berichtet ebenfalls HAVILTY 1964 und 1968.

GRIMZWEID 1965 empfiehlt bei inoperablen Patienten die Injektion von 1 bis 2 g Kanamycin in die Gallenblase während der Laparoskopie. Er erzielte dabei in allen vier Fällen Keimfreiheit.

Echte gastroenteritische Salmonellenausscheider sind nach allgemeiner Auffassung zwar selten - MAC CREADY 1957 -, sollen jedoch öfter vorkommen als bisher angenommen wurde (BRONHAGE 1963, MARCUSE 1960). MARCUSE 1960 gibt das Verhältnis von gastroenteritischen zu typhösen Dauerausscheidern mit 1 : 10 an. Im hiesigen Kranken-

gut (Tabelle 18) war das Verhältnis mit 1 : 4 weitaus höher und bestätigt damit die Tendenz zur Zunahme von gastroenteritischer Salmonellen-Dauerausscheider.

Interessant und deshalb erwähnenswert ist der Fall einer medikamentösen Sanierung bei einer 61-jährigen Patientin: Bei dem ersten fünfwöchigen Krankenhausaufenthalt waren drei Behandlungsperioden mit Chloramphenicol, Penicillin in hohen Dosen (20 Millionen I.E./ die) und Ampicillin erfolglos. Als die Patientin nach vier Monaten als Dauerausscheiderin erneut eingeliefert wurde, hatte die Therapie mit Chloramphenicol Erfolg und führte zur Beendigung des Dauerausscheidertums. Mehrere Stuhlkontrollen auch nach Klinikentlassung waren seither keimfrei. Ob dieser Erfolg der Chloramphenicol-Therapie zugeschrieben werden kann oder ob es sich um ein spontanes Einstellen eines Spätdauerausscheidertums, wie es öfter bei den gastroenteritischen Salmonellen-Ausscheidern zu beobachten ist, handelt, kann nicht mit Sicherheit bewiesen werden. BRODHAGE 1963, DIXON 1965, FLURY 1966, KLOSE 1956, KNOTHE 1964 schreiben dem Chloramphenicol keine Wirksamkeit bei der Therapie der Dauerausscheider zu.

Alter und Geschlechtsverteilung:

Typische Ausscheider waren in der Mehrzahl Frauen.

Das Verhältnis zu den Männern betrug 3 : 1. In der Regel waren die Dauerausscheider mehr als 50 Jahre alt.

Bei den gastroenteritischen Salmonellosen hingenen erkrankten häufiger jüngere Patienten. Bei der Geschlechtsverteilung überwiegen auch hier die weiblichen Dauerausscheider mit 4 : 1 gegenüber den männlichen Ausscheidern. Dieses Verhalten wird durch große Statistiken von MAC CREADY 1957, SAPHRA 1957, MARCUSE 1960 bestätigt. Eine höhere Frequenz des männlichen Geschlechts bei den gastroenteritischen Salmonellen-Ausscheidern wie es MARCUSE 1960 fand, konnte hier nicht bestätigt werden. Ursache für den größeren Anteil älterer Patienten ist die besondere hohe Disposition der Frauen und älterer Menschen zu Gallenwegserkrankungen. Eine Bestätigung findet diese These durch die Untersuchung von MAC RADZWAN 1966, die bei über 1.000 Ausscheidern

in Ostasien eine gleichhohe Prozentzahl von männlichen und weiblichen Ausscheidern fanden. Dies ist erklärbar durch die Tatsache, daß in diesem Gebiet nahezu nie Gallenwegserkrankungen beobachtet wurden.

IV. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Krankheitsverläufe von 100 an einer Salmonellose erkrankten Patienten ausgewertet, die in den Jahren von 1961-1970 in der Medizinischen Universitäts-Klinik Marburg behandelt worden waren.

Zur Epidemiologie, Serologie, Klinik- und Therapie der Salmonellosen ließen sich daraus folgende, statistisch gesicherte Aussagen machen:

Hochfieberhafte, delirante Krankheitsbilder der typhösen Salmonellosen, wie sie bis heute als typische Verlaufsformen in Lehrbüchern beschrieben werden, sind nur in den wenigsten Fällen zu beobachten. Der Typhus abdominalis verläuft in der Regel symptomarm, ohne wesentliche schwerwiegende Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Die Einteilung in die drei Krankheitsabschnitte Stadium incrementi, Stadium acutis, Stadium decrementi mit der typischen klinischen Symptomatik wird heute nahezu nie mehr beobachtet. Ursache hierfür ist einmal die Tatsache, daß die Mehrzahl der Patienten bereits antibiotisch vorbehandelt ist, und das akute Krankheitsbild sich nicht mehr entwickeln kann. Auch wird diskutiert, ob möglicherweise ein Erregerwandel eingetreten sein könnte, der einem veränderten klinischen Bild entspricht.

Die Paratyphus-Erkrankungen verliefen in 30% der Fälle als gastroenteritische und in 56% als typhöse Krankheitsbilder. Auch bei den wenigen schweren Krankheitsverläufen, die durch *Salmonella typhi* hervorgerufen wurden, waren gastroenteritische Symptome mit heftigen Diarrhöen zwar stark ausgeprägt, delirant benommene Krankheitsbilder jedoch in keinem Falle beobachtet worden.

Die gastroenteritischen Salmonellosen können ebenfalls mit typhösen Symptomen einhergehen. Der klinische Verlauf ist in den meisten Fällen schwerwiegender und protrahierter als bei den typhösen Salmonellosen. Die Komplikationsrate liegt mit 16% weitaus höher als bei den typhösen Salmonellosen mit 5,1%. Der Prozentsatz der Ausscheider nach beendeter Erstbehandlung war wesentlich größer als bei den typhösen Salmonellosen, obwohl es sich hierbei um sogenannte Spätausscheider handelte, da nachfolgende Untersuchungen Keimfreiheit im Stuhl ergeben hatten. Die Morbidität der gastroenteritischen Salmonellosen nahm in den letzten Jahren stark zu, die Morbidität des Typhus abdominalis und Paratyphus blieb in unserem Einzugsgebiet nahezu konstant.

Aufgrund dieser katamnästischen Untersuchung läßt sich das klinische Bild der Salmonellosen heute wie folgt beschreiben: *Salmonella typhi* verursacht vorwiegend ein typhöses oder symptomarmes Krankheitsbild. *Salmonella paratyphi* entwickelt in 56% einen typhösen und in 30% einen enteritischen Verlauf. Die übrigen zeigen überwiegend gastroenteritische Krankheitsbilder. Grundsätzlich können jedoch alle Salmonellen sowohl typhöse als auch gastroenteritische Bilder hervorrufen.

Nach den vorliegenden Untersuchungen beginnt eine *Salmonella*-Erkrankung nach einer symptomlosen Inkubationszeit von etwa 2 bis 14 Tagen mit uncharakteristischen Prodromalerscheinungen; vor allem Fieber, Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit. Bei schwerden typhösen Verlaufsformen überwiegt die Symptomatik des zentralen Nervensystems mit Anathie, Benommenheit und Meningismus. Bei den enteritischen Krankheitsverläufen tritt die Symptomatik des Verdauungstraktes mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Tenesmen stärker in den Vordergrund. Die typische Typhus-Fieberkurve ist nahezu niemals mehr zu beobachten. Die Temperatur, die 40 Grad Celsius im allgemeinen nicht überschreitet, fällt unter antibiotischer Therapie lrtisch innerhalb von 1-5 Tagen ab. Die SGOT ist in nahezu allen Fällen beim Typhus abdominalis, in 80% bei den Paratyphus-Erkrankungen und in 25% bei den enteritischen Salmonellosen erhöht. Die SGOT

zeigt signifikante Unterschiede zwischen Typhus abdominalis, Enteritis salmonellosa und Paratyphus - B auf. Alle anderen hier untersuchten blutchemischen Parameter wie Kalium, Kreatinin, Natrium, Harnstoff, Bilirubin gesamt, Eiweiß gesamt ergeben hingegen keine signifikanten Unterschiede und können als differentialdiagnostische Kriterien nicht verwendet werden. Diagnostisch auffällig sind Leukozytenwerte im unteren Normbereich ($5.000-6.000 \text{ pro mm}^3$), eine Aneosinophilie (in 60% - 70% der Fälle) und eine Linksverschiebung mit relativer Lymphozytose (in 40%-65% der Fälle). EKG-Veränderungen im Sinne reversibler Erregungsrückbildungs-Störungen vom Innenschichttyp sowie die Diazonprobe haben keine wesentliche diagnostische Bedeutung.

Beweisend für eine Salmonellënerkrankung ist allein der Bakteriennachweis aus Stuhl, Blut oder Urin. Die Gruber-Widal'sche Reaktion stellt ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel dar. In 60%-80% der Fälle übersteigen die Titer einen Wert von 1 : 400, wobei insbesondere Änderungen im Titerverlauf entscheidend sind. Innerhalb der einzelnen Salmonellenarten ist diese Reaktion jedoch nicht als differential-diagnostisches Zeichen geeignet, da die Titerhöhen keine signifikanten Unterschiede aufweisen.

In der Therapie ist neben einer Tee- und später einer schlackenarmen Breikost sowie ein Ausgleich des Wasser- und Elektrolythaushaltes - insbesondere bei heftigen Diarrhoen - eine möglichst rasche, spezifisch wirksame antibiotische Behandlung die Voraussetzung für eine günstige Prognose und leichten Krankheitsverlauf. Trotz der oft beschriebenen Nebenwirkungen stellt Chloramphenicol immer noch das Mittel der Wahl dar. Eine Resistenz gegen dieses Antibiotikum wurde von uns nicht beobachtet. Ob das in letzter Zeit angewandte Kombinationspräparat Trimethoprim und Sulphamethoxazol bessere Erfolge zeigt, müssen erst weitere umfangreichere Statistiken beweisen.

Sowohl orale als auch intravenöse Typhusvaktionen bieten keinen sicheren Schutz gegen eine Neuerkrankung.

Bei den Dauerausscheidern, die in 90% aller Fälle an einer Erkrankung der Gallenblase wie Cholelithiasis oder Cholecystitis leiden, ist allein eine der vielen beschriebenen chirurgischen - medikamentösen Kombinationsmethoden wirkungsvoll. Alle ausschließlich medikamentösen Behandlungsmethoden haben nur bei 10% derjenigen Stuhl- bzw. Gallenausscheidern Erfolg, die keine Konkremente in der Gallenblase oder Gallengänge aufweisen.

Die Rekonvaleszens-, Spät- und temporären Ausscheider heilen auch ohne antibiotische Therapie aus.

V. Tabellarischer Anhang

Tabelle 1: Patientenzahl, Dauer der Erkrankung vor, bzw. nach
Kliniksaufnahme; Art der Einweisungsdiagnosen bei
100 Salmonelloseerkrankungen von 1960-1970.

		Anzahl d.Pat.	Krankheitsdauer in Tagen		Einweisungsdiagnosen in %			
			zu Hause	in Klinik	richtig	ohne gripp Angabe	andere Inf. Diagn.	
1.	Typhus abd.	39	12,5	27	51	21	13	15
2.	Paratyphus	16	11,5	37,5	50	13	12	25
3.	Enteritische Salmonellos.	25	7	30	52	0	4	44
4.	Daueraussch. Durchschn.	20	-	33	-	-	-	-
	Wert aus 1, 2, 3, 4.	100	10,5	32	51	11	10	28

abelle 2: Prozentuales Alters- und Geschlechtsverhältnis
bei 80 akuten Salmonellosen.

	12-29 Jahre	30-49 Jahre	50-70 Jahre	♂	♀
typhus abdom.	66,7 %	20,5 %	12,8 %	48,6 %	51,4 %
aratyphus B C	75 %	25 %	0 %	68,6 %	31,4 %
astro- nteritis almon.	72 %	12 %	16 %	40 %	60 %

Tabelle 3: Jahreszeitliche Abhängigkeit und Infektions-
quellenübersicht bei 80 akuten Salmonellosen.

	Jahreszeiten (%)				
	Frühling	Sommer	Herbst	Winter	ungeklärt
Typhus abdom.	15	33	32	20	69
Paratyphus	14	36	34	16	82
Enteritis salmon.	9	42	34	15	56

	Infektionsquellen %				Direkter Daueraussch. Kont.
	Labor.	Wasser	Urlaub	Nahrungs- mittel	
Typhus abdom.	18	8	-	-	5
Paratyphus	-	6	12	-	-
Enteritis salmon.	-	4	-	40	-

Tabelle 4: Mordibitt und Todesflle auf 100.000 Einwohner von 1961-1969 in a) BRD, b) Hessen, c) Kreis und Stadt Marburg

		<u>1961</u>	<u>1962</u>	<u>1963</u>	<u>1964</u>	<u>1965</u>	<u>1966</u>	<u>1967</u>	<u>1968</u>	<u>1969</u>
a) <u>BRD</u>										
Typhus abdo- minalis	E	x	2,0	1,9	1,7	1,3	1,7	1,1	1,0	0,9
	T	x			0,02	0,02	0,04	0,01	0,00	0,00
Paratyphus A B C	E	x	1,7	2,0	1,9	1,1	1,2	1,6	0,9	0,8
	T	x			0,03	0,02	0,02	0,02	0,00	
Gastroente- ritis salm.	E	x	4,0	8,9	6,9	10,0	12,0	13,8	11,5	10,3
	T				0,02	0,02	0,04	0,0	0,04	
b) <u>Hessen</u>										
Typhus abdo- minalis	E	1,9	1,4	1,6	1,9	0,8	1,4	1,0	1,2	0,8
	T	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-	-
Paratyphus A B C	E	1,5	1,1	1,6	2,4	0,9	1,0	0,9	0,9	0,9
	T	-	0,1	-	-	0,0	0,0	-	-	0,0
Gastroente- ritis salm.	E	3,2	1,5	2,1	6,5	3,6	4,2	9,0	11,0	5,8
	T	0,0	-	-	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1
c) <u>Kreis u. Stadt Marburg</u>										
Typhus abdo- minalis	E	1,4	1,3	-	1,3	5,0	1,9	2,5	4,2	1,2
	T	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Paratyphus A B C	E	2,1	0,0	4,6	1,3	1,3	0,0	3,1	2,4	0,0
	T	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gastroente- ritis salm.	E	0,0	4,7	0,7	1,9	0,0	1,2	0,6	0,6	10,1
	T	-	-	-	0,6	-	-	-	-	-

x: Erkrankungen an Salmonellosen werden erst seit 1962 nach dem Bundesseuchengesetz vom 18.7.1961 gesondert ausgewiesen. Vorher wurden Neuerkrankungen an "bakteriellen Lebensmittelvergiftungen" ausgewiesen.

Tabelle 5: Prozentuale Aufgliederung der klinischen Symptomatik.

	Typhus abdominalis	Paratyphus ABC	Gastroenteritische Salmonellosen
Leitsymptome 88% - 50%	Fieber, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Splenomegalie, Roseolen, belegte Typhuszunge, Appetitlosigkeit.	Fieber, Kopfschmerzen, belegte Typhuszunge, Diarrhoe, Splenomegalie.	Durchfall, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Fieber.
Relativ häufige Symptome 49% - 21%	Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, EKG Veränderungen, Somnolenz, Meningismus, Obstipation, rel. Bradyk., abs. Tachyk., Schüttelfrost, Frösteln, Hepatomegalie.	Appetitlosigkeit., Abgeschlagenheit, Roseolen, Hepatomegalie, EKG-Veränderungen, Somnolenz, Meningismus, rel. Bradyk., abs. Tachykardie, Schüttelfrost	Abgeschlagenh., Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, belegte Typhuszunge, EKG-Veränderungen.
Selten beobachtete Symptome 20% - 1%	Bauschmerzen, Bronchitits, Kreuzschmerzen, Gliederschmerzen, Halsschmerzen, Gingi-Stomatitiden, Nasenbluten, Meteorismus, Herpes labialis.	Übelkeit, Gliederschmerzen, Kreuzschmerzen, Bauchschmerzen, Frösteln, Obstipation, Nasenbluten, Halsschmerzen, Herpes labialis	Schüttelfrost, Halsschmerzen, Gliederschmerzen, Frösteln, rel. Bradyk., abs. Tachyk., Kreuzschmerzen, Herpes labialis, Splenomegalie, Somnolenz, Hepatomegalie, Bronchitis
0 %		Gingivitiden, Bronchitis	Roseolen, Obstipation, Nasenbluten, Gingi - Stomatitiden

Tabelle 6: Prozentuale Symptomverteilung bei
80 akuten Salmonellosen; nach Organsymptomatik.

Klinische Symptome in Prozent (%)			
Allgemeines	Typhus abd. %	Para A B C %	gastro.Salmon. %
Roseolen	58	38	0
Exsikkose	2,5	0	8
Herpes labialis	2	6	8
Zentralnervensystem:			
cerebr. Symptome	43	31	4
a) Meningismus	15	18	0
b) Somnolenz	29	25	4
Verdauungstrakt:			
Splenomegalie	59	62	4
Belegte Typhus- zunge	56	63	28
Durchfall	49	63	88
Obstipation	38	6	0
Hepatomegalie	21	37	4
Bauchschmerzen	19	19	72
Gingivi-Stoma- tiden	10	0	0
Meteorismus	5	6	12
Luftwege u. Kreis- laufsystem:			
EKG-Veränderungen	43,5	37	25
Pulsveränderungen	31	31	12
a) rel. Bradykardie	26	19	0
b) abs. Tachykardie	2	13	12
Bronchitits	16	0	4
Halsschmerzen	10	6	12
Prodromal- Erscheinungen			
Fieber	84,5	87,5	56
Kopfschmerzen	77	69	52
Abgeschlagenheit	64	38	44
Appetitlosigkeit	54	44	44
Übelkeit und Erbrechen	46	19	40
Schüttelfrost	28	25	15
Frösteln	21	6	12
Kreuzschmerzen	13	13	8
Gliederschmerzen	13	13	12
Nasenbluten	7	6	0

Tabelle 7: Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzbestimmungen von Laborbefunden des 1., 4.-5. und 26. Krankheitstages bei 80 akuten Salmonellosen. (Normalwerte und Einheiten s. Tab.8)

Krankheits- Tage:	<u>Typhus abd.</u>			<u>Paratyphus ABC</u>			<u>gastroent. Salmonellosen</u>			signifi- Unter- schied (*)
	1.	4.-5.	26.	1.	4.-5.	26.	1.	4.-5.	26.	
BSG-Besch. Xm	27/53 34/43	30/52 45/56	12/28 20/39	33/56 42/58	29/51 39/54	11/21 23/40	25/46 33/48	23/44 36/52	14/30 30/46	nein
Leukozyten Xm	5629 436,6	5103 406,7	6546 307,5	7688 971,9	6700 521,6	7486 653,7	6617 429,3	6300 358,8	5657 298,4	ja
Stabk. Leuk. Xm	15,8 2,2	10,8 1,7	3,2 0,66	7,8 1,4	4,4 1,1	2,0 0,47	13,8 3,3	3,5 0,74	3,1 0,97	ja
Segm. Leuk. Xm	44,6 2,7	40,5 2,45	46,4 2,41	53,3 4,0	48,2 3,45	50,6 2,94	55,8 2,9	58,1 2,38	55,3 2,35	ja
EosinoLeuk. Xm	0,47 0,24	1,23 0,74	2,46 0,74	0,69 0,28	1,07 0,34	5,39 1,4	0,88 0,34	1,83 0,61	2,13 0,49	ja
Lymphozyten Xm	32,9 2,3	42,4 2,6	42,9 2,68	33,3 3,6	41,2 3,1	37,6 3,04	26,9 2,0	34,7 2,9	37,8 2,3	nein
Kalium Xm	3,8 1,3	4,1 1,7	3,9 1,6	3,9 2,1	4,6 2,0	-	3,9 1,2	3,8 1,4	3,9 -	nein
Natrium Xm	130,5 1,5	134,3 1,4	134,3 2,2	131,5 1,8	133,0 2,1	-	142,8 7,1	137,1 1,2	-	nein
Kreatinin Xm	1,1 0,36	1,06 0,6	0,78 0,63	0,97 0,48	1,115 -	1,0 -	1,58 -	1,05 1,4	0,93 0,8	nein
Harnstoff Xm	35,7 2,2	34,4 2,9	26,0 5,7	34,3 4,3	-	-	38,3 4,0	32,0 1,97	26,0 3,0	nein
Bilirubin (gesamt) Xm	0,62 0,4	0,5 1,0	0,5 -	0,57 0,6	0,8 -	-	0,69 0,4	0,6 1,5	0,4 -	nein
SGOT Xm	22,8 2,9	22,5 2,3	16,6 2,2	16,8 3,5	10,0 -	-	11,2 1,1	15,5 2,4	11,0 1,47	ja
ges. Eiweiß Xm	7,5 1,9	-	-	7,2 1,1	-	-	7,0 1,3	-	-	nein
Gruber- Widal Xm	1:735 249	1:618 223	1:277 54	1:646 244	1:2260 993	1:1400 200	1:864 206	1:723 125	1:385 127	nein

Xm: Standardabweichung vom Mittelwert.

(-): Wegen geringer Zahl an Werten keine statistische Auswertung.

(*): Genauere Auswertung siehe Kapitel Klinik.

Tabelle 8: Normalwerte der hier untersuchten Laborbefunde.
(Normalwerte der medizinischen Universitätsklinik Marburg).

Blutsenkungsgeschwindigkeit	10/20 mm Hg nach Westergreen
Gesamtleukocytenzahl	4.000-10.000 Leukozyten/mm ³
Stabkernige Granulozyten	120-450 Stabk. Granulos./mm ³ entsprechen 3-5 rel %
Segmentkernige Granulozyten	2.000-6.300/mm ³ entsprechen 50-70 rel. %
Eosinophile Granulozyten	80-360/mm ³ entsprechen 2-4 rel.%
Lymphozyten	800-3.600/mm ³ entsprechen 20-40 rel.%
Kalium	3,6 - 5,0m Val/l
Natrium	132-147 m Val/l
Kreatinin	bis 1,1 mg %
Harnstoff	bis 45 mg %
Gesamtbilirubin	bis 1,0mg %
SGOT	bis 12 U/l
Gesamtweiß ,	7,0 - 8,5 g %

Tabelle 9: 80 akute Salmonellosen. Prozentsatz der patholog. Laborbefunde.

Krankheitstage	Typhus abdominalis Laborwerte (in %)			Paratyphus A B C Laborwerte (in %)			Gastroenteritische Salmonellosen Laborwerte (in %)		
	1.Tag	5.Tag	l.u.	1.Tag	5.Tag	l.u.	1.Tag	5.Tag	l.u.
BSG-Beschl.	100	100	100	100	100	100	96	100	100
Leukocytose	8	3	18	18	0	18	12	0	12
Leukopenie	19,5	32,4	42	25	6,7	2,8	8,3	4,3	33
Linksversch.	64	53	74	43	13	44	62	15	64
Seg. Granulozytose	2	3	4	12	6	14	22	9	25
Seg. Granulopenie	61	80	82	37	53	82	32	13	45
Aneosinophilie	73	15,7	91	62	20	84	70	4	74
rel. Lymphozytose	26	51	66	25	40	42	12	31	40
rel. Lymphopenie	11	3	12	12	0	12	20	5	25
Hypokaliämie	36	27	36	16	0	16	18	33	33
Na-Erniedrigung	44	20	46	40	33	43	9	12	14
Kreatininserhöhung	45	33	47	16	50	20	41	16	43
Harnstoffserhöhung	8	11	19	25	-	25	19	0	19
Bilirubinserhöhung	0	0	0	0	0	0	10	0	10
SGOT-Erhöhung	94	100	100	60	-	60	25	25	25
Gesamtweiß- Erniedrigung	29	-	29	25	-	25	37,5	-	37,5

++: Normalwerte siehe Tabelle 8

Tabelle 9a: Pathologische Urinbefunde bei 80 akuten Salmonellosen in Prozent.

	Path. Eiweißbefunde	Path. Urobili- nogenprobe	Path. Diazoprobe
Typhus abd.	88 %	47 %	64 %
Paratyphus	28 %	31 %	17 %
Enteritis S	48 %	40 %	18 %

Tabelle 10: Ergebnisse der Signifikanzbestimmung von Laborbefunden nach der Studentverteilung bei 80 akuten Salmonellosen.

Laborbefunde	Krankheitstage	Signifikanzwahrscheinlichkeit P zwischen den Krankheitsbildern		
		Typhus-Paratyp.	Typhus-Enterit.	Paratyph. Enteritis
Gesamt-Leukocytenzahl	1.	-	-	-
	5.	<0,05	<0,05	-
	26.	-	<0,05	<0,05
Stabkernige Granulocyten	1.	<0,01	-	-
	5.	<0,01	<0,001	-
	26.	-	-	-
Segmentkernige Granulocyten	1.	-	<0,01	-
	5.	-	<0,001	<0,05
	26.	-	<0,05	-
Eosinophile Granulocyten	1.	<0,01	<0,01	<0,01
	5.	-	-	-
	26.	-	-	<0,05
S G O T	1.	-	<0,001	-
	5.	-	-	-
	26.	keine Werte		
Gruber Widal	1.	-	-	-
	5.	-	-	-
	26.	<0,001	-	<0,01

Lymphocyten
Kalium
Natrium
Kreatinin
Harnstoff
Ges. Bilirubin
Ges. Eiweiß
BSG

Keine signifikanten Unterschiede, da P größer als 0,05.

Tabelle 11: Durchschnittliche Fieberhöhe und Dauer der Entfieberung unter Chloramphenicol bei 80 akuten Salmonellosen.

	Vor Kliniksaufnahme	Während Kliniksaufenthalt	Entfieberung auf Chloramphenicol
Typhus abd.	39,7°C	39,5°C	5 Tage
Paratyphus ABC	39,5°C	39,2°C	6,8 Tage
Gastroent. sal.	38,8°C	38,3°C	2 Tage

Tabelle 12: Komplikations-Rezidiv- und Letalitätsraten bei 80 akuten Salmonellosen.

	Rezidive (%)	Komplikat. (%)	Letalität
Typhus abd.	10,2	5,1 (2 Darmblut)	-
Paratyphus ABC	6	0	-
Gastroent. sal.	4	16 (x)	

x: 2x blutige Durchfälle
 1x akute Pankreatitis
 1x akutes Nierenversagen.

Tabelle 13: Krankheitsverläufe bei 80 akuten Salmonellosen.

Bact.Art	Typhöser Verlauf	Enteritischer Verlauf	Blander- Verlauf	Als Ausscheider entlassen
S.Typhi	60 %	7,7 %	33,3 %	0 %
S.paratyphi A B	56,6 %	30 %	13,4 %	6,15 %
Enteritische Salmonellosen	8 %	65 %	27 %	16 %

Tabelle 14: Durchschnittswerte der Gruber-Widalschen Seroreaktion mit Standardabweichungen vom Mittelwert (X_m) bei 80 akuten Salmonellosen.

		1.Krank- heits- tag	5.Krank- heits- tag	26.Krank- heits- tag	Titerhöhe über 1 : 400	Titeranstieg während Krank- heitsverlauf
Typhus abd.	M H:1:735 Xm 1:249	H:1:618 1:223	H:1:277 1: 54	66,7 %	40 %	
Para- typhus	M Y ⁺ 1:646	Y:1:2260	Y:1:1400	75 %	81,4 %	
Enteritis salmon.	M Z ⁺ 1:864 Xm 1:206	Z:1:723 1:125	Z:1:385 1:127	60 %	56 %	

M: Mittelwerte

X_m : Standardabweichung vom Mittelwert

Y^+ : A - Titer bei Paratyphus A

B - Titer bei Paratyphus B

C - Titer bei Paratyphus C

Z^+ : Der jeweils größte Titer (H-Titer, B-Titer, C-Titer, O-Titer) wurde statistisch erfaßt.

Tabelle 15: Bakteriennachweis im Stuhl, Blut und Urin und Prozentsatz der als Dauerausscheider entlassenen Patienten bei 80 akuten Salmonellosen.

	Positiver bakteriolog. Befund	Positiver bakteriolog. Befund im S t u h l			Positiver bakteriolog. Befund im B l u t		Positiver bakteriolog. Befund im U r i n	
		1. Tag	7.-14. Tag	Aus- schei- der X	1. Tag	7.-14. Tag	1. Tag	7.-14. Tag
Typhus abd.	77 %	33%	15,8%	0%	58%	23%	0%	0%
Paratyphus A B C	100%	67%	53%	6,25%	37,5%	25%	6,25%	0%
Gastroente- ritis salm.	100%	83,3%	46%	16%	12,5%	0%	12,5%	0%

Tabelle 16: Übersicht von Applikationsart (%). Gesamtdosis und Anfangsdosis (g) und Dauer der Chloramphenicoltherapie (in Tagen) bei 80 akuten Salmonellosen.

	Applikationsart in %		Gesamtdosis an Chloramphenicol in g	Dauer der Therapie in Tagen	Anfangs- dosis in g
	Oral	Parenteral			
Typhus abd.	42,5	55	26	14	1,4
Paratyphus A B C	81,3	18,7	24	14	1,3
Gastroent. salmon.	80	20	20	13	1,3

Tabelle 17: Prozentsatz der Patienten, die vor Klinikaufnahme medikamentös vorbehandelt waren.

Vorbehandlung in Prozent.

	Ins- ge- samt	Anti- bio- tica	Peni- cil- lin	Chlor- amphe- nicol	Tet- racy- clin	Ampi- cil- lin	Sul- fona- mide	Stre- pto- mycin	Anti- septi- ka	Anal- geti-
Typhus abd.	62,5	58,5	28	23	5,0	2,5	0	0	2,6	15
Para- typhus	62,0	50,0	25	12,5	6,2	0	0	6,3	0	19
Enteri- tis sal- mon.	46,0	35,5	14,5	8,3	8,3	0	4,2	0	12,5	8

Tabelle 18: Übersicht der 15 typhösen Dauerausscheider.

Alter (Jahre)	Geschl.	Bakt. Art	Rö-Befund der Ga-Bl	Chloramphenicol x	Ampicillin y	Penicillin z	ohne therapie	chirurg. Maßnahmen
50	männl.	S.ty	-	-	saniiert	-	-	-
61	weibl.	S.ty	konkremente	nicht san.	-	-	-	nicht saniert
35	weibl.	S.ty	"	-	-	-	-	saniiert
53	männl.	S.ty	"	-	-	-	-	saniiert
62	weibl.	S.ty	"	nicht san.	nicht san.	-	-	-
64	weibl.	S.ty	"	nicht san.	-	-	-	nicht saniert
67	weibl.	Para B	"	-	-	nicht san.	-	sektio: Konkreme
66	weibl.	"	"	-	-	nicht san.	-	-
72	weibl.	"	"	-	nicht san.	-	-	-
57	weibl.	"	"	nicht san.	nicht san.	-	-	saniiert
62	weibl.	"	"	nicht san.	-	nicht san.	-	saniiert
61	weibl.	"	"	-	-	-	-	saniiert
23	männl.	"	-	-	-	-	saniiert	-
52	weibl.	"	konkremente	nicht san.	nicht san.	-	-	-
56	männl.	"	"	nicht san.	-	-	-	-

Durchschnittswerte:

56,4 Jahre	63,7% männl. 36,3% weibl.	86,7% der Pat. Konkrr.in Ga-Bl.	keine Sannierung	1 X san.	keine Sannierung	1 X san.	71,5 % saniert
------------	---------------------------	---------------------------------	------------------	----------	------------------	----------	----------------

Zeichenerklärung: x = 3g/die über 15 Tage

y = 5g/die über 9 Tage

z = 20 Mill.E. über 7 Tage

Tabelle 18a: Übersicht der 5 gastroenteritischen Dauerausscheider.

Alter (Jahre)	Geschl.	Bakt.- Art	Rö-Befund der Ga-Bl.	Chloroamphe- nicol x	Ampicil- lin y	Penicil- lin z	ohne Therapie	chirurg. Maßnahmen
23	männl.	Bres- lau	-	-	-	-	-	saniert
18	weibl.	"	-	-	-	nicht san.	-	-
70	weibl.	Manche- ster	Konkre- mente	-	-	-	-	-
17	weibl.	New- port	-	-	-	-	saniert	-
61	weibl.	Infan- tii	-	saniert	nicht san.	nicht san.	-	-
Durchschnittswerte:								
38 Jahre	4 X weibl. 1 X männl.	1 X Konkre- mente	1 X saniert	1 X nicht sanisiert	2 X nicht sanisiert	1 X saniert	2 X saniert	

Zeichenerklärung: x = 3g/die +ber 15 Tage
y = 5g/die über 9 Tage
z = 20 Mill. E. über 7 Tage

VI. Literaturverzeichnis

- ACKERKNECHT, E.H. Geschichte und Geografie der wichtigsten
Krankheiten. Stuttgart: F. Enke (1963)
- AKINKUGBE, O.O.
LEWIS, E.A.
MONTEFIORE, D.
OKURADEJO, O.A. Trimethoprim and Sulphamethoxazole in
Typhoid. Brit. med. J.E, 721-722 (1968)
- ALEXANDER, M. Therapie des Typhus abdominalis.
Dtsch. med. Wschr. 93, 1860-1861 (1968)
- ANDERSON, E.S.
DATTA, N. Resistance to penicillins and its transfer
in enterobacteriaceae.
Lancet 1965/I, 1: 407-409
- ASHCROFT, M.T.
SINGH, B. A seven-year field trial of two typhoid
vaccines in Guyana.
- NICHOLSON, C.C.
RITCHIE, J.M.
- BADER, R.E. Die Infektionskrankheiten des Menschen
Hrgb.: A. Grumbach, Band I,
Thieme Verlag, Stuttgart (1958)
- BAMBERG, H. Über die Sanierung von Typhusdauer-
scheidern mit Ampicillin.
Medizinische Welt 39: 2086-2090 (1966)
- BAMBERG, H. Weitere Untersuchungen über die Sanierung
von Typhusdauer ausscheidern mit Ampicillin.
Medizinische Welt, 1716-1717 (1968)
- BINGOLD, K. Typhus abd. Paratyphus in Handbuch der
inneren Medizin, I, 1, 4. Auflage,
S. 1399-1536, Springer Verlag, Heidelberg
(1952)

- BLOEMFIELD, A.L. A bibliography of internal medicine:
Communicable diseases the University of
Chicago Press (1958)
- BOECKER, E. Die Typhus- und Paratyphuserkrankungen in:
Die ansteckenden Krankheiten.
Hrgeb.: M. Gundel, Stuttgart:
Thieme Verlag (1950)
- BOESEL, B-
HARTUNG, K. Praktikum des Infektionsschutzes.
Hoffmann Verlag, Berlin, 2. Auflage (1971)
- BRODHAGE, H. Die Salmonelleninfektionen, ein aktuelles
Problem. Praxis 48, 868 (1959)
- BRODHAGE, H. Die heutige Salmonellensituation.
Schw. med. Wchr. 93, 962 (1963)
- BRODHAGE, H.
ESCHMANN, H. Observations in relation to a small
Salmonella typhimurium epidemic.
Praxis 52, 111 (1963)
- CHRISTIE, A.B. Typhoid fever Postgrad. med. J. Suppl.
40, 84-86 (1964)
- CHRISTIE, A.B. Ampicillin - treatment of typhoid carriers.
Postgrad. med. J. 42, 41-43 (1966)
- COLLINS, F.M. Immunity to enteric infection in mice
infection and immunity 1, 243 (1970)
- CREUTZFELD, W.
BECK, K.
MÖSSNER Sanierung von Salmonellen - Dauerausschei-
dern durch direkte Antibiotika - Injektion
in die Gallenblase bei der Laparoskopie.
Dtsch. med. Wsch. S.244-246 (1965)
- CROSNIER, R. Salmonellosis and atypical serodiagnosis.
Press med. 70, S. 2565-2566 (1962)

- CROSNIER, R. Epidemiologie et pathologie generale infectieuse.
Librairie Maloine S.A., Paris (1964)
- CVJETANOVIC, B. Wirksamkeit von parenteralen Vaccinen gegen enterale Infektionen.
(Typhus, parathypus)
Gelbe Hefte der Behringwerke A.G.
Seite 273-278 (1964)
- CHRIST, P. Arzneimittelallergie. In Heintz, R.(Hrsg):
Erkrankungen durch Arzneimittel (Stuttgart 1966)
- DENNING, H. Lehrbuch der inneren Medizin, 6. Aufl.
Thieme Verlag, Stuttgart (1964)
- DIXON, J.M. Effekt of antibiotic treatment onduration of excretion of Salmonella typhimurium by children.
Brit. med. J. (II) 5474: 1343-1345 (1965)
- DOERR, W. Gestaltenwandel klassischer Krankheitsbilder. Springer Verlag (1957)
- ESSEN, K.W.,
KIRSCHNICK Über die Sanierung von Typhus - Bakterien-Dauerausscheidern.
Dtsch. med. Wschr. S.750 (1964)
- FISCHER, W. Vom Nervenfieber Virchows.
Arch. path. Anat. 311, 63 (1943)
- FLURY, R.
WEGMANN, T.
SCHMUTZINGER, P. Chloramphenicol Panmyelopathie.
Schweizer med. Wschr. 96, 1277 (1966)
- GÄRTNER, H. Die heutige epidemidogische Bedeutung und Problematik der Salmonellaerkrankungen.
Dtsch. med. Wschr. 91, 803 (1966)

- GERMER, W.D. Klinik und Behandlung der Salmonellosen.
Internist 4, 441 ff (1963)
- GERMER, W.D. In Gross/Jahn/Schölmerich:
Lehrbuch der inneren Medizin, 2. Aufl.
(1970) Schatthauer Verlag, Stuttgart,
New York.
- GRUMBACH, U.
KIKUTH Die Infektionskrankheiten des Menschen
und ihre Erreger.
Thieme Verlag, Stuttgart (1958)
- GRUNKE, W. In Lehrbuch der inneren Medizin, Bd. I,
3. Aufl., Hrgb. Sondermann, A.,
VEB Fischer Verlag, Jena (1969)
- GRUNKE, W. Klinik der einheimischen Infektions-
krankheiten.
Thieme Verlag, Leipzig, (1962)
- HADORN, W. Lehrbuch der Therapie.
Huber Verlag, Bern (1963)
- HAESER Geschichte der Medizin.
G. Fischer Verlag, 3. Aufl. (1882)
- HAVLIK, J.
KUBECPVA. D. Die Analyse der Todesfälle beim
Bauchtyphus.
Med. Klin. S. 2060-2062 (1964)
- HAVLIK, J.
PANEK, V. Erfahrungen mit kombinierter chirurgi-
scher Behandlung von Salmonellenaus-
scheidern.
Med. Welt S. 556-560 (1968)
- HEILMEYER Lehrbuch der inneren Medizin.
Springer Verlag, Heidelberg (1955)
- HEJFEC, L.B. A controlled field trail and laboratory
study of five typhoid vaccines in the
USSR. Bull WHO 34: 321-339 (1966)

- HÖRING, F.O.: Die Salmonellosen in: Infektionskrankheiten.
Hrgb.: Gsell-Mohr, Band II, 2,
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg,
New York (1968)
- HÖRING, F.O. Die Salmonellosen in: Klinik der Gegenwart, Band II.
Neufassung Juni 1968
- HÖRING, F.O.
STEINBRECHER, J. Die Chloramphenicolbehandlung des Typhus abdominalis Antibiot. et. Chemother.
(Basel). 4. 156 (1957)
- HOFMANN, S. Zur Bakteriologie der Salmonellagruppe.
Internist 4, 449 (1963)
- KAUFFMANN, F.
WHITE Die Bakteriologie der Salmonella - Species.
Kopenhagen (1961)
- KENKEL, F.
FISCHBACHER, W.
HAMMER, B.
MODDE, H.
WEBER, H.
WEBER, M. Eine Typhusepidemie bei Schulkindern.
Schw. med. Wschr. 27, 877-885 (1967)
- KLOSE, F.
KNOTHE, H. Sanierung von Salmonellen - Dauerausscheidern. Dtsch. med. Wschr. 43, 1977-1978
(1967)
- KLOSE, F.
KNOTHE, H.
STAAK, H.H. Behandlungsergebnisse bei Typhus - und Paratyphus - Ausscheidern mit hohen Penicillindosen.
Dtsch. med. Wschr. 292 ff (1962)
- KLOSE, F.
KNOTHE, H. Sanierung von Typhus - Paratyphus B-Dauerausscheidern durch eine operativ-antibiotische Kombinationstherapie.
Internist 5: 219-223 (1964)

- KNOTHE, H. Penicillin bei Typhus - und Paratyphus - Bazillenausscheidern.
Ärztl. Prax. 15: 497-500 (1963)
- KNOTHE, H. Penicillin bei der Sanierung von Salmonella - Dauerausscheidern.
Therap. Berichte Bayer 36: 114-117 (1964)
- KÖHLER, W.
MOCHMANN, H. Grundriß der Med. Mikrobiologie.
Fischer Verlag, Jena (1964)
- KOSTIC, A. Le probleme des fievres typhoides a sero - diagnostic negatif
Press. med. 71, 2489-2492 (1963)
- KRAUTER, St. Changes in the clinical aspects and immunity status of bacterial - infections.
Wiener med. Wschr. 110, 52-57 (1960)
- KRECH, U.
MODDE, H. Experimentelle Untersuchungen über die Resistenz bei Salmonellen mit Ampicillin
Chemotherapeutica (Basel) 82:26-35 (1967)
- KREUTZ, F.H. Klinisch - chemische Untersuchungen bei Leberkrankheiten.
Internist 7, 13ff (1966)
- MAC CREADY, R.A.
SAPHRA, I. Salmonellosis in Massachusetts.
A 16-year-experience.
New Engl. J. med. 256, 1121 ff (1957)
- MANNWEILER, E.
HUMBERT, R.
SIEMENS, W. Typhöse und Gastroenteritische Salmonellosen.
Dtsch. med. Wschr. 85, 185 ff (1960)
- MANNWEILER, E.
HUMBERT, R. DMW 82 S. 2215 ff. (1957)
- MAC FADZEAN, A.J.S.
ONG, G. Intrahepatic typhoid carries
Brit. med. J. I. S.1567 (1966)

- MARCUSE, J.
HENZE, B. Untersuchungen von Krankenhaus -
Neuaufnahmen auf pathogene Darmkeime
Zbl. Bakt. I, 167, 134 ff (1956)
- MARCUSE, K.
HENZE, B.
POHLE, H.D. Das Vorkommen von Salmonellen in West-
berlin. Zentralblatt Bakt. I, 169. 493 ff
(1956); 180, 478 (1960); 189. 147 (1963)
- MELNICH, J.L.,
JAWETZ, E.
ADELBERG, E.A. Medizinische Mikrobiologie.
Springer Verlag, Berlin, Göttingen,
Heidelberg (1963)
- MODDE, H.
RIEPE, G. Quantitative Prüfung der Chloramphenicol-
Empfindlichkeit von Typhus und Para-
typhus-Salmonellen.
Path. et Microbiol. (Basel) 29: 616-622
(1966)
- MOLLARET, P. Über Nutzen und Gefahren des Chloromycetin
bei der Behandlung des Typhus und Para-
typhus.
Wiener Klin. Wschr. 62, 381 (1950)
- OECHSLIN, R.J. Knochenmarksveränderungen bei Typhus abd.
Acta haemat. (Basel) 37, 11 (1967)
- PERKINS, J.C.
DEVETSKI, M.L.
DOWLING, H.'F. Ampicillin in the treatment of Salmonella
carriers. Report of six cases and summary
of the literature.
Arch. intern. Med. 118, 528 (1966)
- PRIMAVESI, C.A. Untersuchungen über die Antibioticare-
sistenz der Salmonellen.
Med. Klin. 59, 1020 (1964)
- PUSCHMANN, T.H. Handbuch der Geschichte der Medizin.
G. Fischer Verlag, Stuttgart(1903)
- RAETTIG, H.J. Die Wirksamkeit der oralen Immunisierung
gegen Typhus und Paratyphus.

- REPLOCH, H.
OTTE, H.J. Lehrbuch der med. Mikrobiologie.
Fischer Verlag, Stuttgart (1968)
- RAYBAUD, A. Serum transaminases in typhoid fever.
Marseille Med. 105: 601-3 (1968)
- REYNOLDS DW Diagnostic specificity of Widal's reaction
for Typhoid fever JAMA 214 - 2192-3
21. Dez. 1970
- SAPHA, J.
J.W. WINTER Clinical manifestations of Salmonellosis
in man. An evaluation of 7779 human
infections identified at the New York
Salmonella Centre.
- SCHRÖDER, S.A. Interpretation of Serologic Tests for
Typhoid Fever JAMA Oct. 21 (1968)
- SCHMUTZINGER, P.
MODDE, H. Die nicht durch Salmonella typhi be-
dingten Salmonellen.
Schw. med. Wschr. 97, 1265-1271 (1968)
- SCHULTIS, K. H.G.
SCHMIDT Salmonella-Infektion- eine 25-Jahres-
übersicht.
Dtsch. med. Wschr., 1351-1357 (1966)
- SIMON, H.J. Ampicillin in the treatment of chronic
typhoid carriers.
New. Eng. J. Med. 274: 807 - 15.Apr.1966
- SIMON, H.J.
STILLE, W. Antibiotike Therapie in Klinik u.Praxis.
Stuttgart - New York (1970)
- SINNECKER Epidemiologie. VEB Gustav Fischer Verlag,
Leipzig (1970)
- UWAYDAH, M.
SHAMMA'A, M. The treatment of typhoid fever with
ampicillin. Lancet 1964/I. 1242 ff

Veröffentlichung des
hess. statischen
Landesamtes (LEUTNER)

Erkrankungen und Todesfälle an
meldepflichtigen, übertragbaren
Krankheiten (ohne Tuberkulose)
in Hessen und der BDR von 1961-1969

WACHTEL, E.

Die Wirksamkeit der Typhusschutz-
impfung.
Gelbe Hefte der Behring-Werke 20,
S. 1046-1047- Dez. 1970

WEBER, H.
WEGMANN, F.

Der Nachweis von Pankreatopathien
durch Bestimmung der Alpha-Amylase
mit Hilfe einer neuen Mikromethode.
Dtsch. med. Wschr. 90, 1203 ff. (1965)

WEISS, G.

Diagnostische Bewertungen von Labor-
befunden.
Lehmanns Verlag, München (1969)

WHITBY, J.M.F.

Ampicillin in the treatment of
Salmonella thyphi carries.
Lancet II, 71-72 (1964)

WIEK, K.

Penicillin und Thypus abdominalis.
Med. Welt Nr.24, 1470-1471 (1968)

VII. Lebenslauf

Am 20.6.1946 wurde ich in Alsfeld/Oberhessen geboren.

Im Februar 1966 legte ich die Reifeprüfung am Gymnasium Schwalmschule Treysa ab und begann im Sommersemester 1966 mit dem Studium der Medizin in Marburg/Lahn.

Am 15.3.1967 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 14.10.1968 die medizinische Vorprüfung und am 23.12.1971 die ärztliche Prüfung an der Universität Marburg/Lahn.

Im Herbst 1969 begann ich die Dissertationsarbeit über Salmonelloseerkrankungen unter Anleitung meines Doktorsvaters, Herrn Prof. Dr. med. H.G. Knauff, an der Medizinischen Universitätsklinik Marburg/Lahn.

Am 31.8.1973 wurde mir nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit die Approbation als Arzt erteilt.

Zur Zeit bin ich als Assistenzarzt an der Kurklinik Vitalis in Bad Hersfeld beschäftigt.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Herren
Professoren und Dozenten :

H. Arndt, W. Aust, G. Beckmann, H. Behrend, T. Behrend,
J. Berendes, W. Bommer, D. Braasch, K. Brück,
R. Buchholz, K. Dimroth, W. Dölle, G. Exner, H. Ganz,
P. Glogner, K. Golenhofen, H. H. Gossmann, E. H. Graul,
H. Hamelmann, A. Hardewig, K. Havemann, H. Hensel,
A. Henßen, E. Herrmann, F. Heß, H. Heuser,
G. Hildebrandt, H. J. Hohorst, K. Hupe, P. Ihm,
H. Jacob, H. Kaffarnik, P. Karlson, H. G. Knauff,
H. Koch, W. Koransky, G. Korb, M. Krüpe, W. Kühnel,
H. W. Kunz, F. Lehmann-Grube, F. Linneweh, G. Mann,
W. Mannheim, G. A. Martini, R. du Mesnil de Rochemont,
H. Milbradt, Fr. Neurath, W. Niemeyer, W. Nocke,
G. Petry, E. Pfeil, P. Pots, M. Reim, E. O. Riecken,
G. Rodeck, J. H. Rodenhäuser, J. Rohen, M. Rupec,
W. Schiff, H. Schimassek, C. G. Schirren, F. Schleyer,
H. A. Schmidt, P. Schmitz-Moormann, F. Seidel, M. Siess,
U. Spiegelberg, I. Staib, W. Straub, H. J. Streicher,
G. Strohmeyer, D. Voss, W. Walcher, G. G. Wendt,
U. Willenbockel, F. Zilliken.

Einige andere wichtige Punkte in dieser Hinsicht sind folgende:

1. Die Bedeutung der verschiedenen Punkte in der Hinsicht der

2. Die Bedeutung der verschiedenen Punkte in der Hinsicht der

3. Die Bedeutung der verschiedenen Punkte in der Hinsicht der

4. Die Bedeutung der verschiedenen Punkte in der Hinsicht der

5. Die Bedeutung der verschiedenen Punkte in der Hinsicht der

6. Die Bedeutung der verschiedenen Punkte in der Hinsicht der

7. Die Bedeutung der verschiedenen Punkte in der Hinsicht der

8. Die Bedeutung der verschiedenen Punkte in der Hinsicht der

9. Die Bedeutung der verschiedenen Punkte in der Hinsicht der

10. Die Bedeutung der verschiedenen Punkte in der Hinsicht der

